

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ – ΜΗΤΕΡΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ  
Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. Π. ΧΡΟΥΣΟΣ**



**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΚΑΤΙΟΝΙΚΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ (ECP) ΣΤΗΝ  
ΕΝΕΡΓΟ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ  
ΜΕ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΚΟΙΝΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ**

**ΜΑΝΘΟΥΛΑ ΒΑΛΑΡΗ**

**ΑΘΗΝΑ**

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- 1) **Μαρία Παπαγρηγορίου Θεοδωρίδου**, *Καθηγήτρια* – Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2) **Αλεξάνδρα Μαρία Μαγιάκου**, *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια* – Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπουσα)
- 3) **Ευαγγελία Παπαδαυίδ**, *Επίκουρη Καθηγήτρια* – Β΄ Δερματολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- 1) **Παπαγρηγορίου Θεοδωρίδου Μαρία**, *Καθηγήτρια* – Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2) **Μαγιάκου Αλεξάνδρα Μαρία**, *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια* – Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπουσα)
- 3) **Γέμου Βασιλική**, *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια* – Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 4) **Παπαδαυίδ Ευαγγελία**, *Επίκουρη Καθηγήτρια* – Β΄ Δερματολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 5) **Πρίφτης Κωνσταντίνος**, *Επίκουρος Καθηγητής* – Γ΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 6) **Σπούλου Βασιλική**, *Επίκουρη Καθηγήτρια* – Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 7) **Μίχος Αθανάσιος**, *Επίκουρος Καθηγητής* – Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία κατάθεσης Διδακτορικής διατριβής:

28/1/2013



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πίνακας Περιεχομένων

Βιογραφικό σημείωμα

Ευχαριστίες

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### **A. Ατοπική Δερματίτιδα**

1. Γενικά
2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά
3. Γενετική
4. Παθογένεια
5. Κλινικά ευρήματα
6. Λοιμώξεις με Σταφυλόκοκκο
7. Διαφορική διάγνωση
8. Επίδραση στην ποιότητα ζωής
9. Αντιμετώπιση

### **B. Ο ρόλος της αλλεργίας στην Ατοπική Δερματίτιδα**

1. Ορισμοί
2. Ατοπική δερματίτιδα και ατοπικές συσχετίσεις
3. Ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα
4. Τροφική αλλεργία
5. Περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα
6. Εξωγενής και ενδογενής τύπος ατοπικής δερματίτιδας

## **Γ. Ο ρόλος των ηωσινοφίλων στην Ατοπική Δερματίτιδα**

1. Η ηωσινοφιλία στην Ατοπική Δερματίτιδα
2. Η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP) στην Ατοπική Δερματίτιδα

## **Δ. Διαγνωστική αξιολόγηση της αλλεργίας / τροφικής αλλεργίας σε παιδιά με Ατοπική Δερματίτιδα**

1. Ιστορικό
2. Δερματικές δοκιμασίες νυγμού
3. Δοκιμασίες δι' επικάλυψης
4. Ανίχνευση ειδικών IgE για αλλεργιογόνα
5. Δοκιμασίες τροφικής πρόκλησης
6. Περιοριστικές δίαιτες

## **Ε. Ατοπική πορεία**

Η εξέλιξη από την Ατοπική Δερματίτιδα στην Αλλεργική Ρινίτιδα και το Άσθμα

## **ΣΤ. Πρόγνωση Ατοπικής Δερματίτιδας**

Παράγοντες επιμέρους Ατοπικής Δερματίτιδας

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

A. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

B. ΜΕΘΟΔΟΙ

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

E. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΣΤ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνομα **Μανθούλα**  
Επώνυμο **Βαλάρη**  
Όνομα Πατρός Δημήτριος  
Email: **mvalari@otenet.gr**

Απόφοιτος Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ειδικότητα **Παιδιατρική**  
Εξειδίκευση **Παιδιατρική Δερματολογία**

### ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

A) Τμήμα **Παιδιατρικής Δερματολογίας** του **Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία»**: Διευθύντρια ΕΣΥ (5 έτη) και Επιμελήτρια (12 έτη)

B) Τμήμα **Παιδιατρικής Δερματολογίας** του Νοσοκομείου "**Great Ormond Street Hospital for Children**" και "**Institute of Child Health**" του Λονδίνου: κλινική εκπαίδευση και έρευνα έμμισθη (2 έτη)

*Fellowship in Pediatric Dermatology, «Great Ormond Street Hospital for Children»*

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ**

### **A. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

1 **M. D. Valari**, R. Phillips, B. D. Lake, J. I. Harper. Junctional Epidermolysis Bullosa and Pyloric Atresia: A distinct entity. Clinical and pathological studies in 5 patients. *British Journal of Dermatology* 1995 ; 133: 732-736

2 **M. Valari**, A. Iordanidou, A. Raftopoulou, A. Pangalis. Fluconazole in the treatment of pediatric tinea capitis caused by *Microsporum canis*. *Drugs under experimental and clinical research* 2002;28:161-164.

3 **M. Valari**, E. Christofidou, D. Polydorou, C. Constantidou Van-Vliet, K. Stefanaki, A. Iordanidou. Spindle-cell hemangioendothelioma in a child. *Proceedings of the 10th EADV Congress Munich 2001; Vol.2:1163-1166*

4 C. Stefanaki, **M. Valari**, C. Antoniou, A.Stratigos, K.Stefanaki, A. Iordanidou. Actinic prurigo in an Albanian girl. *Pediatric Dermatology* 2005; Vol. 22(4): 306-308

5 **Valari M**, Stefanaki C, Karteri G, Zarkadi E, Katsambas A. Tinea capitis due to *Trichophyton rubrum* in a 3-month-old infant. *Mycoses*. 2006 ;49(5):439-40

6 Salavoura K, **Valari M**, Kolialexi A, Mavrou A, Kitsiou S. A case of Ehlers Danlos syndrome type VI. *Genet Couns*. 2006;17(3):291-4

7 Stefanaki K, Tsivitanidou-Kakourou T, Stefanaki C, **Valari M**, Argyrakos T, Konstantinidou CV, Karentzou O, Katsambas A. Histological and immunohistochemical study of granuloma annulare and subcutaneous granuloma annulare in children. *J Cutan Pathol*. 2007;34(5):392-6

8 Michelakakis H, Dimitriou E, Moraitou M, **Valari M**, Yatrakou E, Mitsiadi V, Cozar M, Vilageliu L, Grinberg D, Karachristou K. Perinatal lethal form of Gaucher disease. Clinical and molecular characterization of a Greek case. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;44(2):82-3

9 Fryssira H, Kakourou T, **Valari M**, Stefanaki K, Amenta S, Kanavakis E. Incontinentia pigmenti revisited. A novel nonsense mutation of the IKBKG gene. *Acta Paediatr.* 2011;100(1):128-33

10 Doulgeraki A, **Valari M**. Parental attitudes towards head lice infestation in Greece *Int J Dermatol.* 2011 ;50(6):689-92

11 Papadakis V, Volonaki E, Katsibardi K, Stefanaki K, **Valari M**, Anagnostakou M, Polychronopoulou S. A Rare Case of Neonatal Systemic Xanthogranulomatosis With Severe Hepatic Disease and Metachronous Skin Involvement. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Apr;34(3):226-8

12 Lacroix M, Lacaze-Buzy L, Furio L, Tron E, **Valari M**, Van der Wier G, Bodemer C, Bygum A, Bursztejn AC, Gaitanis G, Paradisi M, Stratigos A, Weibel L, Deraison C, Hovnanian A. Clinical expression and new SPINK5 splicing defects in Netherton syndrome: unmasking a frequent founder synonymous mutation and unconventional intronic mutations. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 1):575-82

13 Stefanaki C, Barkas G, **Valari M**, Bethimoutis G, Nicolaidou E, Vosynioti V, Kontochristopoulos G, Papadogeorgaki H, Verra P, Katsarou A. Condylomata acuminata in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Apr;31(4):422-4.

14 **Valari M**, Stathi A, Petropoulou T, Kakourou T, Pangali A, Arabatzis M. Cases of tinea capitis due to pale isolates of *Trichophyton violaceum* (*Trichophyton glabrum*) in South-East Europe. A challenge to the clinical laboratory. *Medical Mycology* 2012 [Epub ahead of print]

15 Schumann H, Kiritsi D, Pigors M, Hausser I, Kohlhase J, Peters J, Ott H, Hyla-Klekot L, Gacka E, Sieron AL, **Valari M**, Bruckner-Tuderman L, Has C. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with  $\alpha 6\beta 4$  integrin mutations. *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):115-24.



## ΕΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- 1 **M. D. Valari**, B. D. Lake, J. I. Harper. Junctional Epidermolysis Bullosa and Pyloric Atresia. Clinical and pathological studies in 5 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 1995, Vol. 5, Suppl. 1: S 82*
- 2 **M. D. Valari**, S. Murthy, J. I. Harper. Facial Hemangioma, Coarctation of the Aorta, Congenital Hypothyroidism. A case report *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 1995, Vol. 5, Suppl. 1: S 120-121*
- 3 **M. Valari**, L.Zachariadou, C.Skarmoutsou, A. Pangalis, A. Iordanidou. Fusidic acid suspension in the treatment of skin infections in children *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 1999, Vol. 12, Suppl. 2: S 293*
- 4 **M. Valari**, C Hanzianthasiou, A. Iordanidou, K. Aroni Trichodontal dysplasia: case report *Annales de Dermatologie et de Venereologie 1998, Vol. 125, Suppl:S112*
- 5 **M. Valari**, K. Aroni , A. Iordanidou, E Tsagrani Cerebriform intradermal nevus *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 1998, Vol. 11, Suppl. 2: S 267*
- 6 **M. Valari**, E. Christofidou, D. Polydorou, C. Constantidou Van-Vliet, K. Stefanaki, A. Iordanidou. Spindle-cell hemangioendothelioma in a child. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2001, Vol. 15, Suppl. 2: S 221*
- 7 **M. Valari**, A. Iordanidou, A. Raftopoulou, A. Pangalis. Fluconazole in the treatment of tinea capitis of children caused by *M. canis*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2001, Vol. 15, Suppl. 2: S 218*
- 8 **M. Valari**, A. Iordanidou. Topical 5% imiquimod for the treatment of molluscum contagiosum in children *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002, Vol. 16, Suppl. 1: S 269*
- 9 C. Stefanaki, K. Stefanaki, **M. Valari**, S. Nikitidou, C. Tzermias. Eruptive infundibulomas *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002, Vol. 16, Suppl. 1: S 181*

- 10 C. Stefanaki, **M. Valari**, C. Antoniou, A.Stratigos, K.Stefanaki, A. Iordanidou. A case of actinic prurigo in East Mediteranean *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2004, Vol. 18, Suppl. 2: S 306*
- 11 **M. Valari**, C. Stefanaki, G. Karteri, E. Zarkadi, A. Iordanidou. Tinea capitis due to trichophytom rubrum in a 3-month infant. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2004, Vol. 18, Suppl. 2: S 461*
- 12 **M. Valari**, H. Laskari, G. Karteri, E. Vasilopoulou, A. Raftopoulou. Erythema nodosum induced by tinea capitis due to trichophytom mentagrophytes in an 18 month-old child. *European Journal of Pediatric Dermatology 2005, Vol. 8: S 68*
- 13 K. Athanasaki, E. Atsali, **M. Valari**, K.Stefanaki, T. Kakourou. Pseudoxanthoma elasticum: A case of early diagnosis. *European Journal of Pediatric Dermatology 2005, Vol. 8: S 55*
- 14 Salavoura **M. Valari**, S.Giounta, A. Kolialexi, A. Mavrou, S. Kitsiou, B. Steinmann. Ehlers Danlos syndrome type VI in a girl. *European Journal of Human Genetics 2005, Vol. 13, Suppl. 1: S 99*
- 15 Georgaki H,Stefanaki K, Anastasiadis G, Stergiou N, **Valari M.** Cutaneous small-vessel vasculitis induced by enalapril in an 8 year old boy. *Paediatric Nephrology 2007, Vol. 22:1493 (332)*
- 16 **Valari M**, Pantelidaki A, Michelacou DI, Palamidou F, Kosma C, Papathanasiou D Bullous pemphigoid in a child *European Journal of Pediatric Dermatology 2008, vol 18(2):48*
- 17 Fryssira H, Kakourou T, **Valari M**, Leventopoulos G, Kitsiou S, Kanavakis E. Clinical and molecular studies of incontinentia pigmenti (IP) in Greek patients *European Journal of Pediatric Dermatology 2008, vol 18(2):33*
- 18 Stathi A, **Valari M**, Chrisaki A, Arabatzis M, Velegraki A, Pangalis A Onychomycosis due to chaetomium globosum in an adolescent, successfully treated with amorolfine nail lacquer. *European Journal of Pediatric Dermatology 2008, vol 18:71-72*

- 19 Xatzipsalti M, Stenou A, Mavrikou M, Maragou C, Stamogiannou L, **Valari M.** Beau's lines in a child with Kawasaki disease. *European Journal of Pediatric Dermatology* 2008, vol 18(2):62
- 20 **Valari M** Head lice in children: prevention and management *European Journal of Pediatric Dermatology* 2008, vol 18(2):7
- 21 **Valari M** Michelakou DI, Petridou E, Chryssaki A, Doulgeraki A, Diamantopoulos P, Pangalis A. Antibiotic resistance of staphylococcus aureus isolated from community acquired skin infections in children *European Journal of Pediatric Dermatology* 2008, vol 18(2):75-76
- 22 Panagiotarou E, Velegraki A, Vazeou A, Stathi A, Arabatzis M. Stamogiannou L, **Valari M.** Kerion caused by Trichophyton mentagrophytes (teleomorph Arthroderma vanbreuseghemii) *European Journal of Pediatric Dermatology* 2008, vol 18(2):76
- 23 Lekka G, **Valari M.** Karanika P, Poniros N, Stefanaki K, Bouhoutsou D, Karagianni C. Congenital systemic juvenile xanthogranuloma: a case report *European Journal of Pediatric Dermatology* 2008, vol 18(2):84
- 24 Doulgeraki A, Tzouka A, Michelakou DI, Tzagari E, Diamantopoulos P, Karteri G, **Valari M.** Parental knowledge, beliefs and practices regarding head lice infections in Greece *European Journal of Pediatric Dermatology* 2008, vol 18(2):76-77
- 25 **Valari M.** Salavoura K, Tsatsouli N, Liatsis E, Boulamatsis D, Kanariou M. Comparison of serum eosinophil cationic protein, total IgE and specific IgE to seven allergens with disease severity in children with atopic dermatitis *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2006, Vol. 20, Suppl. 2: S 127
- 26 **Valari M.** Mitsiadi V, Karamolegou K, Stefanaki K, Maschovi M. Vesiculopustular eruption in a phenotypically normal neonate with transient myeloproliferative disorder *Pediatric Dermatology* 2009, Vol. 10: S 232
- 27 **Valari M.** Mitsiadi V, Mastroyianni S. Cerebrovascular anomalies in a child with facial hemangioma (PHACE SYNDROME): a case report *Pediatric Dermatology* 2009, Vol. 26: S 451

- 28 **Valari M**, Mitsiadi V, Stathi A, Chrisaki A, Pangalis A Pseudomonas auruginosa in a 13 year old patient with congenital malalignment of great toenails. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2009, Vol. 23, Suppl: 287*
- 29 **Valari M**, Mitsiadi V, Patereli A, Karentzou O. Vitiligo within a congenital melanocytic nevi *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2009, Vol. 23, Suppl: 466*
- 30 Mitsiadi V, Papadakis V, Stefanaki K, Siahaniidou S, Papargyri S, Polychronopoulou S, **Valari M**. Congenital Langerhans cell histiocytosis with systemic involvement *European Journal of Pediatric Dermatology 2010, vol 20(1):69*
- 31 **Valari M**. Stefanaki K, Mitsiadi V, Chatzikonstantinou K, Petropoulou C, Anagnostakou M. A keratin 10 gene mutation in a Greek child with bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *European Journal of Pediatric Dermatology 2010, vol 20(1):39*
- 32 Kanariou M, Petropoulou C, Varela I, Anatolitou F, Tzanoudaki M, Raptaki M, **Valari M**, Anagnostakou M. Successful management of a neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) case with ANTI-IL-1B MOAB (KANAKINUMAB/ILARIS) administration starting at the 70th day of life. *Journal of Clinical Immunology 2012, Vol. 32, Suppl. 1: S 169*
- 33 **M. Valari**, A Xaidara, T. Kakourou, K. Aroni , E Potouridou, D. Papathanasiou, A. Iordanidou Association of Keratitis, Ichthyosis, Deafness (KID) syndrome with Dandy – Walker malformations. *Abstracts Vith congress of the European society for Pediatric Dermatology, Rome – Italy 1999: 318*
- 34 H.Fryssira, M Nikolopoulou, **M. Valari**, T Liakopoulou, C Metaxotou. Kabuki syndrome – two case reports *Abstracts 3<sup>rd</sup> Balkan meeting on Human Genetics 1998: 80 (P 3.3)*
- 35 K. Salavoura, **M. Valari**, M. Iordanidou, C. Tsenghi, A. Mavrou, S. Kitsiou, S.Giounta, B. Steinmann. Ehlers Danlos syndrome type VI with multiple skeletal abnormalities at birth. *Abstracts 6<sup>th</sup> Balkan meeting on Human Genetics 2004: 88 (P.A08)*

- 36 Michelakakis H, Dimitriou E, Moraitou M, **Valari M**, Talanti V, Mitsiadi V, Cozar M, Vilageliu L, Grinberg D, Karachristou K. Perinatal lethal form of Gaucher disease. Clinical and molecular characterization of a Greek case. *Abstracts 17<sup>th</sup> ESGLD (European Study Group on Lysosomal Diseases) 2009:(Bad Honnef / Germany) P.124*
- 37 Vaki I, Stefanaki K, Mitsiadi V, Salavoura A, Lazopoulou D, **Valari M**. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in a child *Abstracts 2<sup>nd</sup> Summer School of Pediatric Dermatology Greece (June 2011) P21 page 63*
- 38 Kotsifa E, Kouni S, **Valari M**, Petropoulou N, Pagali A, Theodoridou M, Michos A. Epidemiology and risk factors for Community Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (CA-MRSA) skin infections in a tertiary hospital *Abstracts 2<sup>nd</sup> Summer School of Pediatric Dermatology Greece (June 2011) P22 page 64*
- 39 Stathi A, Koutouzis E, **Valari M**, Chrysaki A, Velegraki A, Pangalis A. Epidemiology of tinea capitis in children, over a seven years period in great Athens area, Greece *Abstracts 2<sup>nd</sup> Summer School of Pediatric Dermatology Greece (June 2011) P23 page 65*
- 40 **Valari M**. The management of atopic dermatitis in children *Abstracts 2<sup>nd</sup> Symposium for Primary Immunodeficiencies Paediatric Immunology (April 2010)*
- 41 Kotsifa E, Kouni S, Petropoulou N, Pagali A, **Valari M**, Theodoridou M, Syriopoulou V, Michos A. Epidemiology and risk factors for Community Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (CA-MRSA) skin infections in a tertiary hospital *Abstracts 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Dermatology Hague The Netherlands (June 2011)*
- 42 **Valari M**, Michelacou DI, Tzouka E, Karteri G. Immunoglobulin IgA, IgM, IgG concentrations in children with atopic dermatitis and correlation of their levels with severity of the disease *Abstracts 25<sup>th</sup> International Congress of Pediatrics Athens Greece (August 2007)*

**Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά περιοδικά: Αριθμός 18**

**Ανακοινώσεις σε Ελληνικά συνέδρια: Αριθμός 28**

**Εισηγήσεις η διαλέξεις σε Ελληνικά συνέδρια: Αριθμός 19**

**Διαλέξεις σε 2 Ευρωπαϊκά συνέδρια**

**Συμμετοχή σε 2 προεδρεία συνεδρίων**

**Συμμετοχή σε 5 επιστημονικές επιτροπές κρίσης εργασιών συνεδρίων**

**Συμμετοχή σε οργανωτικές επιτροπές 2 Ευρωπαϊκών και 8 Ελληνικών συνεδρίων**

**Ιατρικά συνέδρια, συμπόσια : 23 Ευρωπαϊκά και Διεθνή και 49 Ελληνικά**

**Συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα**

**73<sup>ο</sup> μεταπτυχιακό ερευνητικό πρόγραμμα του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών, υπότροφος, τριετούς διάρκειας. Ελληνικό Κράτος**

**ΒΡΑΒΕΙΑ**

**ΒΡΑΒΕΙΟ καλύτερης ερευνητικής εργασίας από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Δερματολογίας στο 7<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Δερματολογίας (Νίκαια 1998)**

**ΒΡΑΒΕΙΟ 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας Αφροδισιολογίας Θεσσαλονίκη 2003**

**Υποτροφίες**

Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών

Κληροδότημα Υποτροφιών «Παπαδάκη» Πανεπιστημίου Αθηνών

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

Συμμετοχή με 15 διαλέξεις στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα γιατρών

Συμμετοχή στην μετεκπαίδευση ιατρών στην Παιδιατρική Δερματολογία

Συμμετοχή για 3 έτη στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της Νοσηλευτικής Σχολής

Συμμετοχή σε 3 προγράμματα ενημέρωσης του κοινού

Ξένες Γλώσσες : Αγγλικά (Άριστα)      Ιταλικά (Μέτρια)

Συμμετοχή (τακτικό μέλος) σε 4 Ευρωπαϊκές και 2 Ελληνικές Ιατρικές,  
Επιστημονικές Εταιρείες

**Στη μνήμη των γονέων μου**



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην Επιβλέπουσα της διδακτορικής αυτής διατριβής και μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής, κυρία Μαρία-Αλεξάνδρα Μαγιάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την άριστη συνεργασία μας καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησής της. Η καθοδήγησή της συνέβαλε καθοριστικά στην πραγματοποίηση αυτής της διδακτορικής διατριβής .

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Κωνσταντίνο Πρίφτη, Επίκουρο Καθηγητή της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, για τη διαρκή ενθάρρυνση και τη συμβολή του στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Με την πολύτιμη εμπειρία του συνέβαλε στη διαμόρφωση της ερευνητικής μου αντίληψης.

Ευχαριστώ θερμά για την προσφορά τους και την καθοδήγηση σε όλα τα στάδια της διατριβής μου την κυρία Μαρία Θεοδωρίδου, Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και την κυρία Ευαγγελία Παπαδαυίδ, μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά όλους όσους συνεργάστηκαν για τους ανοσολογικούς προσδιορισμούς της παρούσας μελέτης στο Εργαστήριο του Τμήματος Ανοσολογίας – Ιστοσυμβατότητας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», και ιδιαίτερα, την κυρία Μαρία Κανάριου, Συντονίστρια Διευθύντρια, τον κύριο Εμμανουήλ Λιάτση, Διευθυντή, και την κυρία Αικατερίνη Σαλαβούρα, Επιμελήτρια.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην αδελφή μου και την οικογένεια της για την αγάπη και τη συνεχή στήριξη που μου παρέχουν.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **A. Ατοπική δερματίτιδα**

### **1. Γενικά**

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ, ατοπικό έκζεμα, έκζεμα) είναι μια φλεγμονώδης, χρονίως υποτροπιάζουσα και έντονα κνησμώδης νόσος του δέρματος που προσβάλλει συχνά οικογένειες με ατοπικά νοσήματα (ΑΔ, βρογχικό άσθμα και/ή αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα). Αποτελεί μια από τις συχνότερες δερματοπάθειες που προσβάλλει βρέφη και παιδιά (1). Παρά το ότι ο όρος «έκζεμα» χρησιμοποιείται συχνά, ο όρος «ατοπική δερματίτιδα» είναι ακριβέστερος και προτιμότερος. Η έννοια της «ατοπίας» λέξη που σημαίνει «διαφορετικό» ή «εκτός τόπου» πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τους Coca και Cooke το 1923 (2). Αν και αρχικά μόνο το άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα περιελήφθησαν στην κατηγορία των ατοπικών νοσημάτων, οι Wise και Sulzberger το 1933 επινόησαν τον όρο *ατοπική δερματίτιδα* (3), επισημαίνοντας τη σχέση αυτής της μορφής εκζέματος με άλλα ατοπικά νοσήματα.

### **2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά**

Η ΑΔ πρωτοεμφανίζεται σε 45% των παιδιών κατά την διάρκεια των 6 πρώτων μηνών της ζωής, σε 60% τον πρώτο χρόνο της ζωής και πριν την ηλικία των 5 ετών στο 85% των πασχόντων ατόμων (1) και αποτελεί την πιο συχνή δερματοπάθεια της παιδικής ηλικίας. Ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 20% (ΗΠΑ, Σκανδιναβία, Ιαπωνία) (4) και έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πριν από το 1960 υπολογίζουν τον επιπολασμό να είναι μέχρι 3%. Στη διεθνή μελέτη άσθματος και αλλεργιών της παιδικής ηλικίας (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (ISAAC), μεταξύ 56 χωρών ο επιπολασμός της ΑΔ στα παιδιά διέφερε σημαντικά από 0.3% έως 20.5%, παρουσίαζε όμως σταθερές τάσεις ανόδου με την πάροδο του χρόνου (5,6). Σε επιδημιολογικές μελέτες παρακολούθησης, που έγιναν στην Ελλάδα

τα έτη 1991, 1998, 2003 και 2008 και αφορούσαν παιδιά η συχνότητα της ΑΔ βρέθηκε να είναι 4.5, 6.3, 9.5, και 10.8%, αντίστοιχα (7).

Η σταθερή αύξηση της συχνότητας της ΑΔ είναι παράλληλη με την αύξηση που παρατηρείται σε παιδιά με άσθμα, γεγονός που υποδηλώνει κοινά εκλυτικά αίτια και συνάδει με τη συχνή επακόλουθη ανάπτυξη άλλων αλλεργικών παθήσεων σε παιδιά με ΑΔ. Στην πραγματικότητα, η ΑΔ είναι συχνά η πρώτη εκδήλωση της «ατοπικής πορείας» μέχρι το άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα. Άσθμα αναπτύσσεται σε > 50% των παιδιών που αναπτύσσουν ΑΔ κατά την διάρκεια των 2 πρώτων ετών της ζωής τους, και αλλεργική ρινίτιδα αναπτύσσεται σε 43–80% των παιδιών με ΑΔ (8). Γενικά τα παιδιά που έχουν πιο βαριά δερματίτιδα έχουν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη άσθματος και ευαισθητοποίησης σε τροφικά και περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα (9).

Η ΑΔ παρατηρείται συχνότερα σε αστικές περιοχές σε σχέση με αγροτικές, σε οικογένειες με λιγότερα άτομα και σε υψηλότερες κοινωνικοοικονομικά τάξεις. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι η έκθεση σε αντιγόνα ρύπων και ή έλλειψη έκθεσης σε λοιμώδεις παράγοντες ή άλλα αντιγονικά ερεθίσματα νωρίς στην ζωή μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ΑΔ (10,11).

### **3. Γενετική**

Η ΑΔ φαίνεται ότι είναι γενετική νόσος από την υψηλή συνύπαρξη σε ποσοστό 77% στα μονοζυγωτικά δίδυμα (12), και την μεγαλύτερη πιθανότητα να έχει το παιδί ΑΔ εάν ένας ή και οι δύο γονείς είναι ατοπικοί (13).

Η ΑΔ έχει κυρίως συνδεθεί με τα γονίδια του συμπλέγματος της επιδερμικής διαφοροποίησης (epidermal differentiation complex EDC) που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 1q2116 και το οποίο περιέχει πολλά γονίδια συμπεριλαμβανομένων αυτού που κωδικοποιεί την φιλαγγρίνη (Filaggrin, gene symbol: FLG) (14) και τα γονίδια που κωδικοποιούν τις κυτοκίνες, που εμπλέκονται

στην ρύθμιση της σύνθεσης της IgE (ειδικά ιντερλευκίνες IL-4, IL-5, IL-12, και IL-13) (11,15).

Η πιο σημαντική πρωτεΐνη του φραγμού της επιδερμίδας είναι η φιλαγγρίνη. Οι μεταλλάξεις της FLG R501X και 2282del4 αντιπροσωπεύουν τους ισχυρότερους και πιο αναγκαίους γενετικούς παράγοντες για κίνδυνο εμφάνισης ΑΔ δερματίτιδας και όλες είναι στενά συνδεδεμένες με ΑΔ, ειδικά με πρώιμη έναρξη (16-20). Περίπου 40% των ασθενών με μεταλλάξεις FLG-null alleles δεν αναπτύσσουν ποτέ ΑΔ (19). Η απώλεια της λειτουργίας των μεταλλάξεων στην προφιλαγγρίνη (*FLG*) προκαλεί την κοινή ιχθύαση μια συχνή γενετική διαταραχή, που συχνά συνυπάρχει με ΑΔ.

#### **4. Παθογένεια**

Η ΑΔ είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ ανοσολογικών διαταραχών, δυσλειτουργίας του φραγμού της επιδερμίδας και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων με το δέρμα (21-23).

Αρκετές ανοσολογικές διαταραχές έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με ΑΔ. Στην οξεία φάση της ΑΔ, τα επιδερμικά κύτταρα του Langerhans ενεργοποιούνται λόγω σύνδεσής τους με αλλεργιογόνα, (όπως οι τροφές, τα αεροαλλεργιογόνα και τα υπεραντιγόνα των μικροβίων), ενεργοποιώντας τα T λεμφοκύτταρα (T helper 2, Th2), οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση των ιντερλευκινών IL-4, IL-5, και IL-13, που προάγουν την ηωσινοφιλία και την παραγωγή IgE. Στην χρόνια ΑΔ, φαίνεται ένας T helper 1 (Th1) φαινότυπος κυτοκινών (κυρίως interferon- $\gamma$ ). Η στροφή από τον οξείας φάσης φαινότυπο των κυτοκινών των Th2 κυττάρων σε κυτοκίνες των Th0/1 κυττάρων των χρόνιων βλαβών περιλαμβάνει την διήθηση της επιδερμίδας με φλεγμονώδη δενδριτικά επιδερμικά κύτταρα (inflammatory dendritic epidermal cells) και παραγωγή των ιντερλευκινών IL-12 και IL-18 (15).

Η θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (Thymic stromal lymphopoietin, TSLP) είναι μια κυτοκίνη προερχόμενη από τα κερατινοκύτταρα, η οποία έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί τόσο την αρχική Th2 αντίδραση των κυτοκινών, όσο και την στροφή στον Th0/1 φαινότυπο (24,25). Μηχανική βλάβη (όπως λόγω κνησμού), μικρόβια και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες διεγείρουν την απελευθέρωση του TSLP, διαιωρίζοντας έτσι την φλεγμονή. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η συστηματική κυκλοφορία της προερχομένης από τα κερατινοκύτταρα TSLP αποτελεί το κλειδί στην ανάπτυξη της αλλεργικής ευαισθητοποίησης (26,27). Αν και η IgE είναι αυξημένη στους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση συνήθως παρατηρείται εβδομάδες ή και μήνες μετά την έναρξη της ΑΔ.

Μέχρι πρόσφατα υπήρχε η άποψη ότι η διαταραχή της διαπερατότητας του φραγμού της επιδερμίδας και η τάση για την ανάπτυξη δευτερογενών λοιμώξεων, - χαρακτηριστικά της ΑΔ, - αποτελούν επακόλουθο των ανοσολογικών διαταραχών της. (*Historical 'inside-outside' view of atopic dermatitis pathogenesis*) Τελευταία όμως, πολλοί συγγραφείς θεωρούν ότι η διαταραχή της διαπερατότητας του φραγμού της επιδερμίδας στην ΑΔ δεν είναι απλώς επιφανόμενο, αλλά ο «οδηγός» της δραστηριότητας της νόσου (*'outside-inside' view of atopic dermatitis pathogenesis*) (23).

Η δυσλειτουργία του φραγμού της επιδερμίδας παίζει σημαντικό ρόλο στην ΑΔ, (28) εφόσον μία ακέραια επιδερμίδα λειτουργεί σαν φραγμός ενάντια στην απώλεια νερού και την είσοδο ξένων παραγόντων, όπως μικρόβια και αλλεργιογόνα (29). Αυτός ο φραγμός μπορεί να μεταβληθεί με μειωμένη έκφραση μιας δομικής πρωτεΐνης, όπως η φιλαγγρίνη (όπως συμβαίνει και στην κοινή ιχθύαση) ή με αυξημένη έκφραση πρωτεασών (ειδικά καλλικρεΐνης 5), που διασπών τον φραγμό και αυξάνουν το TSLP (30-32). Αύξηση του pH, όπως από τα σαπουνία, μπορεί περαιτέρω να αυξήσει την δραστηριότητα της πρωτεάσης. Επιπλέον, τα παιδιά με ΑΔ τείνουν να έχουν μειωμένο περιεχόμενο κεραμιδίων (εξωκυτταρικών λιπιδίων) στο δέρμα τους, τα οποία είναι σημαντικά για την φυσιολογική λειτουργία του φραγμού (33). Η δυσλειτουργία του φραγμού οδηγεί σε αυξημένη διαδερμική απώλεια νερού και ξηρό δέρμα, παθογνωμονικό σημείο της ΑΔ, και επιτρέπει την διείσδυση

αλλεργιογόνων μεγάλου μοριακού βάρους, όπως αντιγόνα οικιακής σκόνης, τροφές και μικρόβια. Για πολλούς ασθενείς με ΑΔ οι αλλαγές στο φραγμό του δέρματος είναι πρωτοπαθείς (μεταλλάξεις στην *FLG*) με δευτεροπαθείς ανοσολογικές διαταραχές που προκαλούνται από την πιο εύκολη διείσδυση ανοσολογικών εκλυτικών αιτιών διαμέσου μιας διαταραγμένης επιδερμίδας.

Η σύνδεση ΑΔ και άσθματος, με μεταλλάξεις της *FLG* υποστηρίζει την ιδέα της «ατοπικής πορείας», στην οποία η ΑΔ είναι η αρχική ατοπική νόσος κατά την βρεφική ηλικία με την εμφάνιση αργότερα άλλων ατοπικών καταστάσεων, που εξαρτάται από την πρόωμη έκθεση σε αλλεργιογόνα μέσω της διαταραγμένης επιδερμίδας (34,35). Επειδή η *FLG* δεν εκφράζεται στον βρογχικό βλεννογόνο, η διαδερμική ευαισθητοποίηση προτείνεται σαν πιθανός παθογενετικός μηχανισμός. Μεταλλάξεις της *FLG* έχουν ταυτοποιηθεί έως και σε 30% των Ευρωπαίων ασθενών με ΑΔ. Ωστόσο, οι ανοσολογικές διαταραχές συμβάλλουν περαιτέρω στις διαταραχές του φραγμού, καθώς η έκφραση των Th2 κυτοκινών IL-4 και IL-13 είναι γνωστό ότι καταστέλλει την έκφραση της *FLG*. Το ενδιαφέρον είναι ότι στους περισσότερους ασθενείς με ΑΔ και μεταλλάξεις της *FLG* τελικά η νόσος υποχωρεί με την ηλικία.

Οι υποδοχείς διοδίων (Toll receptors) του φυσικού (innate) ή μη ειδικού ανοσολογικού συστήματος του δέρματος αναγνωρίζουν παθογόνα ή βλάβες της επιδερμίδας, και σε αντίδραση παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και αντιμικροβιακά πεπτιδία, όπως βήτα-αμυντίνες (beta-defensins) και καθελιδίνη (cathelicidin). Στο δέρμα της ΑΔ, σε αντίθεση με το φυσιολογικό ή το δέρμα της ψωρίασης, παράγονται Th2 κυτοκίνες (IL-4 και IL-13) και IL-10 που περιορίζουν την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων, και συμβάλλουν στην τάση για ανάπτυξη δερματικών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΑΔ (36). Η βιταμίνη D3 ρυθμίζει την έκφραση της καθελιδίνης, που υπάρχει στο δέρμα ατόμων με ΑΔ (37,38).

## 5. Κλινικά ευρήματα

Ο χρόνιος κνησμός και η κατανομή και μορφολογία των βλαβών, ανάλογα με την ηλικία, είναι τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ΑΔ. Η έκταση της προσβολής κυμαίνεται από ήπια και περιορισμένη, π.χ. των καμπτικών περιοχών, μέχρι γενικευμένη και σοβαρή. Ο κνησμός είναι το παθογνωμονικό σύμπτωμα της ΑΔ σε όλες τις ηλικίες. Στην οξεία μορφή της η ΑΔ, εκδηλώνεται με ερύθημα, οίδημα, διαβρώσεις και εκδορές του δέρματος, ενώ σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει ορορροή και να σχηματισθούν εφελκίδες. Γνώρισμα της χρόνιας μορφής ΑΔ είναι η λειχηνοποίηση, δηλ. η χαρακτηριστική πάχυνση του δέρματος με αυξημένη τη φυσιολογική γράμμωση και αυξημένη συνήθως μελάγχρωση.

Για τη διάγνωση της ΑΔ, απαιτούνται 1 κύριο και 3 ή περισσότερα από τα δευτερεύοντα κριτήρια, που φαίνονται στο πίνακα 1 (ref 39)

<b>Πίνακας 1 Διαγνωστικά κριτήρια της ατοπικής δερματίτιδας</b>
<b>Κύριο κριτήριο</b>
Κνησμόδης νόσος του δέρματος τους τελευταίους 12 μήνες (ή οι γονείς αναφέρουν κνησμό ή τριβή).
<b>Δευτερεύοντα κριτήρια</b>
1. Ιστορικό ξηρού δέρματος κατά το τελευταίο έτος
2. Ατομικό ιστορικό άσθματος ή αλλεργικής ρινίτιδας ( ή ιστορικό ατοπικής νόσου σε πρώτου βαθμού [εξ αίματος] συγγενείς για παιδιά < 4 ετών)
3. Ηλικία έναρξης < 2 ετών (δεν χρησιμοποιείται εάν το παιδί είναι < 4 ετών)
4. Ιστορικό προσβολής των δερματικών πτυχών (πτυχές των αγκώνων, πίσω από τα γόνατα, μπροστά από τις ποδοκνημικές ή γύρω από τον λαιμό, συμπεριλαμβανομένων των παρειών για παιδιά κάτω των 10 ετών)
5. Εμφανές έκζεμα των καμπτικών επιφανειών (ή έκζεμα εντοπιζόμενο στις παρειές / μέτωπο και έξω επιφάνειες των άκρων για παιδιά κάτω των 4 ετών)



Με βάση την ηλικία του ασθενούς και την κατανομή των διακρίνονται 3 μορφές (τύποι) ΑΔ, η βρεφική, η παιδική και η των ενηλίκων.

Στα βρέφη (**βρεφική μορφή**), η ατοπική δερματίτιδα εντοπίζεται αρχικά στις παρειές, στο μέτωπο, στο κεφάλι και αργότερα επεκτείνεται και στις έξω επιφάνειες των άκρων και τον κορμό. Χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό, ερύθημα, βλατίδες, φυσαλίδες, ορορροή και εφελκίδες, δηλαδή, κλινικά έχουμε εικόνα οξείας μορφής δερματίτιδας. Συνήθως υπάρχει γενικευμένη ξηροδερμία. Στην ηλικία 8-10 μηνών συχνά η δερματίτιδα εντοπίζεται στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων χεριών και ποδιών. Δερματίτιδα των πτυχών των αγκώνων, γονάτων, της περικογχικής περιοχής και του τραχήλου μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε βρέφη και μικρά παιδιά. Τυπικά οι βλάβες της ΑΔ δεν προσβάλλουν την περιγεννητική περιοχή και τις βουβωνικές πτυχές κατά την διάρκεια της βρεφικής ηλικίας και αυτό βοηθά στη διαφορική διάγνωση.

Η **παιδική μορφή** της ΑΔ εμφανίζεται από την ηλικία των 2 ετών μέχρι την εφηβεία και συνήθως ακολουθεί το βρεφικό στάδιο. Κλινικά, καθώς το παιδί μεγαλώνει, οι βλάβες γίνονται ξηρότερες, πιο βλατιδώδεις και λειχνοποιημένες (και λιγότερο εξιδρωματικές και εφελκιδωποιημένες), ενώ συνυπάρχει έντονος κνησμός. Στα μεγαλύτερα παιδιά, οι εκζεματικές βλάβες εντοπίζονται στις πτυχές όπως στα γόνατα, αλλά και στους καρπούς, στις ποδοκνημικές, στους γλουτούς, μηρούς, στους αγκώνες και τα χέρια. Στο πρόσωπο, η δερματίτιδα υποχωρεί από τις παρειές και επεκτείνεται στην περικογχική και περιστοματική περιοχή.

Η **μορφή ΑΔ των ενηλίκων** ξεκινά στην εφηβεία και συχνά συνεχίζεται μέχρι την ενήλικη ζωή. Συνήθως προσβάλλονται οι καμπτικές επιφάνειες, το πρόσωπο, ο αυχέννας, οι βραχίονες, η πλάτη και η ραχιαία επιφάνεια των χεριών, ποδιών και δακτύλων. Το εξάνθημα χαρακτηρίζεται από ξηρές, ερυθριματώδεις με απολέπιση βλατίδες και πλάκες, και σχηματισμό μεγάλων λειχνοποιημένων πλακών λόγω της χρονιότητας των βλαβών. Οίδημα, εφελκίδες και εξίδρωμα μπορεί να συμβεί, αλλά συνήθως οφείλεται σε επιμόλυνση με σταφυλόκοκκο.

### *Άλλα κλινικά ευρήματα*

Αρκετά άλλα κλινικά ευρήματα παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα σε παιδιά με ΑΔ, χωρίς όμως να είναι παθογνωμονικά της νόσου.

Μεταφλεγμονώδης υποχρωμία μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς με ΑΔ.

**Θυλακική υπερκεράτωση** (*keratosis pilaris*) ή δέρμα χήνας (κοτόπουλου) εμφανίζεται ειδικά στις πλάγιες πλευρές του προσώπου, στους γλουτούς, στις εξωτερικές επιφάνειες των βραχιόνων και στους μηρούς.

Αρκετά ατοπικά άτομα φέρουν μία επιπλέον γραμμή ή αυλάκωση των κάτω βλεφάρων, τη λεγόμενη ατοπική πτυχή, που συχνά αναφέρεται και ως πτυχή *Dennie-Morgan*. Επίσης σε 30% των παιδιών με ΑΔ συνυπάρχει αλλεργική κερατοεπιπεφυκίτιδα, που χαρακτηρίζεται από κνησμό και φωτοφοβία (40).

Πολλοί ατοπικοί ασθενείς επίσης εμφανίζουν επίταση και αύξηση του αριθμού των λεπτών γραμμών στις παλάμες, που συχνά είναι ένδειξη για συνυπάρχουσα **κοινή ιχθύαση**, μία γενετική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ξηρό, απολεπισμένο δέρμα και υπεργράμμωση των παλαμών, και που συχνά συνυπάρχει με ΑΔ.

## **6. Λοιμώξεις με Σταφυλόκοκκο**

Δευτεροπαθής επιμόλυνση, κυρίως με *Staphylococcus aureus* και σε λίγες περιπτώσεις με *Streptococcus pyogenes*, είναι η πιο συχνή επιπλοκή της ΑΔ. Το δέρμα των ασθενών με ΑΔ έχει την τάση για αποικισμό με *S. aureus*. Σε αντίθεση με υγιή άτομα στα οποία η συχνότητα φορέας με *S. aureus* είναι 5-20%, ο *S. aureus* απομονώνεται σε ασθενείς με ΑΔ σε περίπου 90% των ασθενών από τις βλάβες της ΑΔ, σε 76% από μη πάσχον δέρμα και σε περίπου 80% από τις πρόσθιες ρινικές κοιλότητες (41,42). Η αυξημένη προσκόλληση του *S. aureus* στα κύτταρα της επιδερμίδας ατόμων με ΑΔ (43) και η αδυναμία παραγωγής ενδογενών αντιμικροβιακών πεπτιδίων στο φλεγμονώδες δέρμα των ασθενών με ΑΔ (44) μπορεί να ευθύνονται για το υψηλό ποσοστό αποικισμού και φλεγμονής με *S. aureus*. Ξαφνική επιδείνωση της ΑΔ, που εκδηλώνεται με την εμφάνιση ορορροής,

εφελκίδων ή φλυκταινιδίων είναι ένδειξη λοίμωξης με *S aureus*, όμως η συστηματική προσβολή και η μικροβιαίμια είναι σπάνια. Θα πρέπει να σκεπτόμεθα το ενδεχόμενο επιμόλυνσης κάθε φορά που έχουμε έξαρση της χρόνιας ΑΔ ή όταν η ΑΔ δεν ανταποκρίνεται στην κατάλληλη θεραπεία. Ο *S. aureus* επιδεινώνει την ΑΔ μέσω: 1) απελευθέρωσης υπεραντιγονικών τοξινών, οι οποίες ενισχύουν την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, 2) ενεργοποίησης των ειδικών υπεραντιγόνων και Τ κυττάρων (45), 3) της έκφρασης των IgE αντισταφυλοκοκκικών αντισωμάτων (46,47) και 4) αυξημένης έκφρασης της IL-31 η οποία οδηγεί σε κνησμό (48). Η παραγωγή υπεραντιγόνων επίσης αυξάνει την έκφραση ενός εναλλακτικού υποδοχέα των κορτικοειδών, ο οποίος δεν δεσμεύεται από τα τοπικά κορτικοειδή, οδηγώντας έτσι σε αντίσταση (49). Από όλα τα παραπάνω φαίνεται ο ρόλος του *S. aureus* ως σημαντικού εκλυτικού αιτίου της ΑΔ και θεωρείται ότι θεραπείες, οι οποίες μειώνουν τον αριθμό των βακτηριδίων στο δέρμα, βοηθούν στην ΑΔ. Αν και η συχνότητα του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) που αποικίζει ή επιμολύνει την ΑΔ αυξάνει, τα περισσότερα παιδιά με ΑΔ έχουν ευαίσθητο στην μεθικιλίνη *S. aureus* (MSSA) (42,50-52). Οι MRSA λοιμώξεις εκδηλώνονται συνήθως σαν αποστήματα ή εφελκίδες και δεν μπορούν να διακριθούν κλινικά από την MSSA λοίμωξη.

## 7. Διαφορική διάγνωση Ατοπικής Δερματίτιδας

Η ΑΔ είναι χρόνια νόσος με διακυμάνσεις. Παρά το γεγονός ότι πολλές δερματικές παθήσεις μπορεί περιστασιακά να μοιάζουν με ΑΔ, ορισμένα χαρακτηριστικά βοηθούν στην διαφοροποίηση τους.

Η *Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα* χαρακτηρίζεται από λιπαρό κιτρινωπό λεπιδώδες εξάνθημα, το οποίο συνήθως προσβάλλει το τριχωτό της κεφαλής, τις παρειές, τον κορμό, τα άκρα και την περιγεννητική περιοχή.

Η *δερματίτιδα εξ επαφής* διακρίνεται σε ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής και σε αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής.

Η *πρωτοπαθής ερεθιστική δερματίτιδα* υπάρχει συχνά σε βρέφη και μικρά παιδιά. Συχνότερα τη βλέπουμε στις παρειές και στο πηγούνι (οφείλεται εν μέρει σε ερεθισμό από τον σίελο και τις τροφές), στις έξω επιφάνειες των άκρων (σαν αποτέλεσμα σκληρών σαπουνιών, απορρυπαντικών και ακατέργαστων υφασμάτων), και στην περιοχή της πάνας (κυρίως από τα κόπρανα και τον έντονο καθαρισμό).

Η *αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής*, αν και σχετικά σπάνια τους πρώτους μήνες της ζωής, χαρακτηρίζεται από καλά περιγεγραμμένο κνησμώδες, ερυθρηματώδες, βλατιδώδες και φυσαλιδώδες εξάνθημα, που υποχωρεί αυτόματα μετά την απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα (53-55).

Οι βλάβες της *ψωρίασης*, μιας άλλης συχνής πάθησης του δέρματος στα παιδιά, είναι έντονα ερυθρές και επικαλύπτονται με χαλαρά προσκολλημένα ασημί λέπια.

Η *ψώρα* στα βρέφη και τα παιδιά συχνά περιπλέκεται με εκζεματικές βλάβες λόγω του κνησμού και της τριβής των προσβεβλημένων περιοχών ή της εφαρμογής δραστικών τοπικών θεραπευτικών παραγόντων.

Η Ιστιοκύττωση (*Langerhans cell histiocytosis LCH*) συνήθως εμφανίζεται πριν την ηλικία των 3 ετών.

Η *εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα* είναι διαταραχή που κληρονομείται με τον σωματικό υπολειπόμενο τύπο και χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου.

Η τυπική ΑΔ μπορεί να είναι ένα γνώρισμα αρκετών μορφών ανοσοανεπάρκειας, κυρίως του συνδρόμου *Wiskott–Aldrich* και του Υπερ-IgE συνδρόμου (*hyperimmunoglobulinemia E syndrome HIES*) (56-58).

## **8 Επίδραση στην ποιότητα ζωής**

Η ποιότητα ζωής των βρεφών, παιδιών και εφήβων με μέτρια και σοβαρή ΑΔ, είναι σημαντικά μειωμένη (59). Η σοβαρή ΑΔ κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας οδηγεί σε καθυστέρηση της κοινωνικής ανάπτυξης (60). Η μείωση του ύπνου, η ανησυχία και κούραση στο σχολείο, οι περιορισμοί στη συμμετοχή στα αθλήματα, απομονώνουν το πάσχον παιδί και επηρεάζουν τις σχέσεις με τους συμμαθητές και τους δασκάλους. Η διαταραχή επίσης επιδρά στην οικογένεια τόσο ψυχολογικά όσο και οικονομικά.

## **9 Αντιμετώπιση**

Η ατοπική δερματίτιδα αποτελεί χρόνια νόσο και η επιτυχής θεραπεία της περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των επεισοδίων έξαρσης με σκοπό τη μείωση της φλεγμονής και του κνησμού, καθώς και την πρόληψη των εξάρσεων με τη σωστή φροντίδα του δέρματος και την αποφυγή των παραγόντων επιδείνωσης (61).

### ***Φαρμακευτική θεραπεία της οξείας μορφής της Ατοπικής Δερματίτιδας***

Δύο μεγάλες κατηγορίες θεραπευτικών παραγόντων χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΑΔ, τα τοπικά κορτικοστεροειδή και οι τοπικοί αναστολείς της καλσινευρίνης (62-64). Και οι δυο κατηγορίες αναστέλλουν τη συνοδό φλεγμονώδη αντίδραση μέσα από διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης.

### ***Φροντίδα του δέρματος***

Βασικό μέρος κάθε θεραπείας είναι η σωστή φροντίδα του δέρματος. Συνιστάται μπάνιο καθημερινά σε χλιαρό νερό με την προσθήκη ειδικού λαδιού μπάνιου. Ενυδατικές κρέμες συνιστάται να εφαρμόζονται 2 έως 3 φορές ημερησίως, για να διατηρείται το ξηρό δέρμα μαλακό. Μαλακτικά (emollients) χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια στην ΑΔ για την αποκατάσταση του λειτουργικού φραγμού του δέρματος λόγω της έλλειψης της σύνθεσης των λιπιδίων της επιδερμίδας, και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και τη μείωση της χρήσης των τοπικών στεροειδών (65).

### *Αποφυγή περιβαλλοντικών παραγόντων που προκαλούν έξαρση της ατοπικής δερματίτιδας*

Ερεθιστικές ουσίες, όπως ζεστό νερό, σαπούνια, σαμπουάν, αφρόλουτρα, απορρυπαντικά, απολυμαντικά, καθώς και η άμεση επαφή με μάλλινα, νάιλον ή στενά ρούχα πρέπει να αποφεύγονται. Επίσης πρέπει να γίνεται προσπάθεια καθαρισμού του περιβάλλοντος από τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, όπως απομάκρυνση της σκόνης, αποφυγή του καπνίσματος και απομάκρυνση των κατοικίδιων ζώων από το σπίτι (66).

Η αποφυγή αλλεργιογόνων τροφών στα βρέφη, με παράταση του θηλασμού και καθυστέρηση της έναρξης χορήγησης στερεών τροφών, μπορεί να καθυστερήσει ελαφρώς την έναρξη της ΑΔ, αλλά δεν αναστέλει την εξέλιξη της (67).

Τον Ιανουάριο του 2008 η American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology, δημοσίευσε νέες οδηγίες για το θηλασμό που αντικατέστησαν τις προηγούμενες. Η επιτροπή αναφέρει ότι: 1) Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποστηρίζουν ότι οι διατροφικοί περιορισμοί της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού παίζουν σημαντικό ρόλο στην ΑΔ. 2) Για τα βρέφη που είναι υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ατοπικής νόσου, ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός για τουλάχιστον 4 μήνες (συγκρινόμενος με Τη χορήγηση γάλατος αγελάδας) μειώνει τη συχνότητα της ΑΔ τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής. Αποκλειστικός θηλασμός πέραν αυτής της χρονικής περιόδου δεν φαίνεται να έχει επιπρόσθετο όφελος στη συχνότητα της ΑΔ. 3) Δεν υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η καθυστερημένη έναρξη χορήγησης στερεών τροφών πέραν της ηλικίας των 4 έως και 6 μηνών έχει σημαντική προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη ατοπικής νόσου (68).

## **B. Ο ρόλος της αλλεργίας στην ατοπική δερματίτιδα**

### **1. Ορισμοί**

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Αλλεργιολογίας (WAO), προτάθηκαν και ισχύουν οι παρακάτω ορισμοί: (69)

**Ατοπία:** Είναι η ατομική ή οικογενής τάση προς ευαισθητοποίηση και παραγωγή IgE αντισωμάτων ως απάντηση στην έκθεση σε αλλεργιογόνα. Πρόκειται για κλινικό ορισμό και δεν μπορεί να χρησιμοποιείται πριν τεκμηριωθεί η ευαισθητοποίηση με τη μέτρηση ειδικών IgE αντισωμάτων (sIgE) στον ορό ή στις θετικές δερματικές δοκιμασίες.

**Αλλεργία:** Είναι η αντίδραση υπερευαισθησίας που επάγεται μέσω ανοσολογικών μηχανισμών. Με δεδομένο ότι πολλές αλλεργικές αντιδράσεις προκαλούνται από μηχανισμούς που δεν εμπλέκουν την IgE, χρησιμοποιείται η διάκριση σε IgE μεσολαβούμενη αλλεργία και σε μη-IgE μεσολαβούμενη αλλεργία.

**Αλλεργιογόνα:** Είναι τα αντιγόνα που προκαλούν αλλεργία. Τα περισσότερα αλλεργιογόνα που αντιδρούν με IgE και IgG αντισώματα είναι πρωτεΐνες.

**Υπερευαισθησία:** Χαρακτηρίζεται από τα αντικειμενικά, σταθερά αναπαραγόμενα συμπτώματα ή ευρήματα, που εμφανίζονται μετά από έκθεση σε συγκεκριμένο ερέθισμα και σε δόση ανεκτή από τα φυσιολογικά άτομα και μπορεί να είναι αλλεργική ή μη-αλλεργική. Όταν δεν μπορεί να αποδειχτεί ανοσολογικός μηχανισμός προτιμάται ο όρος μη-αλλεργική υπερευαισθησία, όπως είναι η υπερευαισθησία από ασπιρίνη.

## **2. Ατοπική Δερματίτιδα και ατοπικές συσχετίσεις**

Ασθενείς με ΑΔ έχουν υψηλότερα ποσοστά αλλεργικών παθήσεων από ότι ο γενικός πληθυσμός. Περισσότερο από 80 % των παιδιών με ΑΔ αναπτύσσουν άσθμα και /ή αλλεργική ρινίτιδα αργότερα σε μεγαλύτερη ηλικία (70). Επίσης μεγαλύτερο ποσοστό ΑΔ παρατηρείται σε εφήβους που πάσχουν από άσθμα παρά σε μη πάσχοντες εφήβους (71). Περίπου 10% - 20 % των ασθενών με ΑΔ έχουν κνίδωση / αναφυλαξία προκαλούμενη από τροφές, (72,73) σε σύγκριση με 1% έως 3% του γενικού πληθυσμού (74,75). Σε βρέφη με σοβαρό έκζεμα, ο επιπολασμός της διαμεσολαβούμενης με IgE τροφικής αλλεργίας επιβεβαιωθείσης με διπλή τυφλή, με placebo ελεγχόμενη πρόκληση με τροφή (με εξαίρεση τους ασθενείς με ιστορικό αναφυλαξίας και θετικής ειδικής IgE), κυμαίνεται από 33% έως 63 % (72,76-79,80). Η με πρόωμη έναρξη (ηλικία < 3μηνών) και πιο βαριά ΑΔ σχετίζεται με υψηλή ειδική IgE σε αβγό, γάλα και / ή φιστίκι (81). Ασθενείς με ΑΔ και ταυτόχρονη αλλεργία σε αβγό, φιστίκι ή οικιακή σκόνη είναι πιθανόν να έχουν τροφική αλλεργία που επιμένει πέραν της ηλικίας των 5 ετών (82). Η ΑΔ επίσης σχετίζεται με αυξημένα IgE επίπεδα στον ορό. Υψηλές τιμές IgE ορού, αποτελούν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ΑΔ στα παιδιά ηλικίας 0 - 6 ετών (83). Στους ενήλικες αυξημένα επίπεδα της ολικής IgE σχετίζονται με επίμονο έκζεμα με ευρεία κατανομή μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης (84).

## **3. Ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα**

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει αυξημένο ποσοστό ευαισθητοποίησης τόσο σε τροφικά όσο και σε αεροαλλεργιογόνα σε ασθενείς με ΑΔ (85). Κατά μέσο όρο 50 % των παιδιών και 35 % των ενηλίκων με ΑΔ είναι ευαισθητοποιημένοι σε κοινά αλλεργιογόνα, τα ποσοστά όμως αυτά ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό (7 - 78 %) (86,87). Η ύπαρξη ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνο δεν είναι και απόδειξη κλινικά σχετικής αλλεργίας. Η επιβεβαίωση με κλινική αντίδραση είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν υπάρχει υπόνοια για τροφική αλλεργία σε μικρά παιδιά, δεδομένου ότι δεν θα



πρέπει να αποφεύγονται διάφορες τροφές αν δεν αποδειχθεί ότι αυτές ενοχοποιούνται. Βρέφη και μικρά παιδιά με ΑΔ είναι συνήθως ευαισθητοποιημένα σε τροφές (ευαισθητοποίηση σε σιτάρι και αυγό είναι οι επικρατέστερες) (87,88). Παιδιά άνω των πέντε ετών και ενήλικες είναι πιο συχνά ευαισθητοποιημένοι σε αεροαλλεργιογόνα (ευαισθητοποίηση στο άκαρι της οικιακής σκόνης είναι η πιο διαδεδομένη τόσο σε παιδιά και όσο και σε ενήλικες) (89,90).

Διάφορες μελέτες δείχνουν μια ευρεία διακύμανση της αλλεργικής ευαισθητοποίησης σε ασθενείς με ΑΔ μεταξύ των διαφόρων χωρών και επιβεβαιώνουν ότι η αλλεργική ευαισθητοποίηση συνδέεται με το υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Στη Διεθνή Μελέτη για το Άσθμα και τις Αλλεργίες στην Παιδική Ηλικία (ISAAC), 28.591 παιδιά ηλικίας 8 - 12 ετών από 20 χώρες εξετάστηκαν για έκζεμα στις καμπτικές περιοχές (επιφάνειες) και χρησιμοποιήθηκαν δερματικά τεστ σε τουλάχιστον έξι κοινά αεροαλλεργιογόνα (91). Το ποσοστό της ΑΔ εκυμαινέτο από 1% - 14 %, ενώ το ποσοστό των παιδιών που είχαν το λιγότερο μια θετική δερματική δοκιμασία νυγμού (prick ) εκυμαινέτο από 0% - 74%. Η συσχέτιση ΑΔ και αλλεργικής ευαισθητοποίησης ήταν ισχυρότερη σε εύπορες χώρες έναντι μη ευπόρων χωρών.

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε 12 χώρες κυρίως της Ευρώπης για την πρόληψη του άσθματος, η αρχική αξιολόγηση 2184 βρεφών με ΑΔ από ατοπικές οικογένειες περιελάμβανε ολική IgE του ορού και ειδική IgE σε οκτώ τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (92). Συνολικά 53% των βρεφών είχαν IgE  $\geq 30$  kU/L με το ποσοστό να κυμαίνεται από 35 - 67 %. Ενενήντα έξι τοις εκατό είχε ολοκληρωμένα αποτελέσματα για ειδικά IgE, και >50% των βρεφών ήταν ευαισθητοποιημένα (ειδική IgE  $\geq 0.70$  kU/L), 19% μόνο ευαισθητοποιημένα και 37% πολύ ευαισθητοποιημένα. Σχεδόν τα μισά ήταν ευαισθητοποιημένα το λιγότερο σε μια τροφή και το ένα τρίτο ήταν ευαισθητοποιημένα σε ένα ή περισσότερα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα ( λευκό αβγού 42%, γάλα αγελάδας 27%, φιστίκι 24%, άκαρι οικιακής σκόνης 21%, τρίχωμα γάτας 13%, γύρη δένδρων 8%, γύρη χόρτου 8% και αλτενάρια 4%). Τα ποσοστά ευαισθητοποίησης σε ειδικά αλλεργιογόνα παρουσίαζαν πολύ μεγάλες διαφορές μεταξύ των χωρών (54% στην Αυστραλία και 23 % στο Βέλγιο).

#### 4. Τροφική αλλεργία

Τροφική αλλεργία ονομάζεται η ανοσολογικά μεσολαβούμενη ανεπιθύμητη αντίδραση που εμφανίζεται μετά την έκθεση σε συστατικά τροφών (κυρίως πρωτεΐνες), τα οποία φυσιολογικά δεν εγείρουν τέτοια απάντηση και γίνονται καλά ανεκτά από το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού. Μπορεί να είναι *αμέσου* (IgE μεσολαβούμενη), *εμμέσου* (μη-IgE μεσολαβούμενη) ή *μεικτού τύπου*.

*IgE-μεσολαβούμενες αντιδράσεις:* Χαρακτηρίζονται από οξεία έναρξη των συμπτωμάτων, μέσα σε ελάχιστα λεπτά έως 2 ώρες από την έκθεση του ήδη ευαισθητοποιημένου ατόμου στην υπεύθυνη τροφή.

*Μη-IgE-μεσολαβούμενες αντιδράσεις:* Χαρακτηρίζονται από υποξεία έναρξη των συμπτωμάτων, μέσα σε 4-48 ώρες από τη λήψη της τροφής.

Δύο τύποι δερματολογικών εκδηλώσεων θεωρείται ότι σχετίζονται με τροφικές αλλεργίες: η κνίδωση/αναφυλαξία και η μετά από χορήγηση τροφής επιδείνωση της ΑΔ. Στη δεύτερη περίπτωση συνήθως μετά την κατάποση της τροφής αυξάνει το ερύθημα και ο κνησμός των εκζεματικών βλαβών (93). Η έξαρση συμβαίνει μέσα σε λίγα λεπτά έως μερικές ώρες εάν η αντίδραση είναι IgE διαμεσολαβούμενη. Ο ασθενής έχει επιμένουσες βλάβες εάν η τροφή καταναλώνεται χρονίως.

Η διάγνωση της τροφικής αλλεργίας περιλαμβάνει δύο βήματα: την ανίχνευση της τροφικής ευαισθητοποίησης και την επιβεβαίωση της κλινικής αλλεργίας (94). Η ανίχνευση περιλαμβάνει τη λήψη του ιστορικού και τεστ αλλεργίας. Οι ασθενείς είναι απίθανο να έχουν τροφικές αλλεργίες σαν εκλυτικό αίτιο σοβαρής ΑΔ εάν το δέρμα τους είναι καθαρό κατά περιόδους, ενώ είναι σε κανονική δίαιτα χωρίς να λαμβάνουν φάρμακα. Η τροφική αλλεργία είναι πιθανότερο να είναι εκλυτικό αίτιο εάν ή εμφάνιση ή η επιδείνωση της ΑΔ συσχετίζεται με την χορήγηση της τροφής. Βρέφη με ΑΔ και τροφική αλλεργία πιθανόν να έχουν και άλλα συμπτώματα τα οποία υποδηλώνουν την παρουσία της τροφικής αλλεργίας, όπως εμέτους, διάρροια και ανεπαρκή πρόσληψη βάρους (95).

Η τροφική αλλεργία μπορεί να αξιολογηθεί είτε με δερματικές δοκιμασίες νυγμού (prick) του δέρματος είτε με in vitro εξέταση με ειδική IgE για τροφές. Η ηωσινοφιλία μπορεί να είναι προγνωστικός δείκτης της τροφικής αλλεργίας σε ασθενείς με ΑΔ (96). Σε ασθενείς με ΑΔ, το ποσοστό της ευαισθητοποίησης στις τροφές κυμαίνεται από 30 έως 80 %, ανάλογα με τον πληθυσμό, αλλά το πραγματικό ποσοστό των επιβεβαιωμένων τροφικών αλλεργιών είναι πολύ χαμηλότερο (87,97-99). Σε μία μελέτη 52% των παιδιών, που ανέπτυξαν ΑΔ κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι ετών της ζωής ήταν ευαισθητοποιημένα το λιγότερο σε ένα τροφικό αλλεργιογόνο, αλλά μόνον 15 % είχαν επιβεβαιωμένη με πρόκληση τροφική αλλεργία (87). Τα δημητριακά ήταν η πιο συχνή τροφή στην οποία οι ασθενείς ήταν ευαισθητοποιημένοι, αλλά το αυγό ήταν η πιο συνηθισμένη τροφή στην οποία οι ασθενείς ήταν αλλεργικοί, όπως αυτό επιβεβαιώθηκε με δοκιμασία πρόκλησης.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ευαισθητοποίηση σε τροφές και ΑΔ κατατάσσονται σε μία αμφίβολη κατηγορία, στην οποία ούτε τα τεστ δεν είναι ούτε αρνητικά ούτε έχουν > 95% θετική προγνωστική αξία. Άλλοι ασθενείς μπορεί να έχουν ύποπτη μη IgE διαμεσολαβούμενη τροφική αλλεργία, για την οποία είναι διαθέσιμα μη καθιερωμένα διαγνωστικά τεστ. Προκλήσεις με τροφή είναι αναγκαίο να εκτελούνται σε αυτές τις περιπτώσεις, για να επιβεβαιωθεί αν όντως υπάρχει κλινική αντίδραση στην τροφή, και να αποφευχθεί η αποφυγή τροφών, όταν αυτό δεν είναι απαραίτητο (95). Η κλινική αντίδραση μπορεί να επιβεβαιωθεί με διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo πρόκληση για τροφή (DBPCFC) για ύποπτη IgE διαμεσολαβούμενη αλλεργία, ή να αναπαραχθούν ευρήματα από την κατάργηση και την επαναχορήγηση της τροφής για ύποπτη μη non-IgE διαμεσολαβούμενη αλλεργία. Υπάρχει ο κίνδυνος σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης (100).

Περίπου 1 έως 3 % των παιδιών με ήπια ΑΔ, 5 με 10 % με μέτρια ΑΔ, και 20 έως 33% με σοβαρή ΑΔ έχουν ΑΔ που προκαλείται από τροφές, ενώ ΑΔ που επιδεινώνεται από τροφές είναι σπάνια στους ενήλικες. Επίσης διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι τροφικές αλλεργίες παίζουν ρόλο στην έξαρση της ΑΔ σε ποσοστό πάνω από 33 % σε ασθενείς με βαριά ΑΔ, 10 με 20 % σε ασθενείς με μέτρια ΑΔ και 6% σε ασθενείς με ήπια ΑΔ (72,76,101).

Τα αποτελέσματα των τεστ θα πρέπει να συσχετίζονται με το κλινικό ιστορικό και την κλινική αντίδραση και να επιβεβαιώνονται όταν είναι αναγκαίο με DBPCFC ή με δοκιμασία αποφυγής / πρόκλησης. Αποφυγή των αλλεργιογόνων τροφών από ασθενείς με ΑΔ και επιβεβαιωμένη τροφική αλλεργία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική κλινική βελτίωση. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται σε κανονικά διαστήματα για να καθοριστεί εάν η τροφική αλλεργία έχει υποχωρήσει. Πρέπει να τονισθεί ότι οι τροφές δε θα πρέπει να αποκλείονται από τη διατροφή μακροπρόθεσμα (μπορεί να αποκλεισθούν βραχυπρόθεσμα για διαγνωστικούς σκοπούς) με βάσει θετικά δερματικά ή εργαστηριακά τεστ ή το ιστορικό του ασθενούς μόνο.

## **5. Περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα**

Υπάρχουν λιγότερα δεδομένα για το ρόλο των περιβαλλοντικών αλλεργιών στην ΑΔ, σε σχέση με τις τροφικές αλλεργίες και αυτά δείχνουν ότι τα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα είναι αίτιο έξαρσης της ΑΔ σε ένα μικρό υποσύνολο παιδιών και ενηλίκων. Ασθενείς που έχουν περιβαλλοντικές αλλεργίες σαν αίτιο έξαρσης της ΑΔ έχουν επιμένουσα νόσο λόγω της χρόνιας έκθεσης στα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα .

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις, που υποστηρίζουν την άποψη ότι η ανοσολογική αντίδραση στο δέρμα της ΑΔ μπορεί να προκληθεί από αεροαλλεργιογόνα σε ευαισθητοποιημένα άτομα. Σε μία μελέτη παιδιών σχολείου, ευαισθητοποίηση στα αεροαλλεργιογόνα, ειδικά σε γάτα και σκόνη, σχετίστηκε με τη βαρύτητα της νόσου (103). Τα παιδιά αυτά είχαν επιμένουσα ΑΔ σε περιοχές έκθεσης (π.χ. σε περιοχές στα άνω άκρα που δεν καλύπτονταν από πουκάμισο).

Επιδερμικές δοκιμασίες ατοπίας σε αεροαλλεργιογόνα (atopy patch tests, APT) εκλύουν βραδέως τύπου εκζεματικές αντιδράσεις σε μη προσβεβλημένο δέρμα σε 40 έως 85 % των ασθενών με ΑΔ (89,104-106). Τα ποσοστά θετικών APT είναι γενικά χαμηλότερα σε μικρότερα παιδιά με ήπια ΑΔ, και υψηλότερα σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες με μετρία έως βαρεία ΑΔ. Θετικές APT αντιδράσεις είναι

συχνότερες σε ασθενείς που έχουν ΑΔ με εντόπιση της περιοχές έκθεσης στον αέρα. Το άκαρι της σκόνης είναι σταθερά το συχνότερο ανευρισκόμενο αεροαλλεργιογόνο και φαίνεται να υπάρχει και κλινική συσχέτιση με την ΑΔ (89).

## **6. Εξωγενής και ενδογενής τύπος ατοπικής δερματίτιδας**

Η διάκριση της ΑΔ σε εξωγενή και ενδογενή, που ονομάζονται επίσης αλλεργικός (ή κλασικός) και μη αλλεργικός τύπος ΑΔ, ξεκίνησε στα τέλη της δεκαετίας του 1980 (107). Δεν υπάρχει ακόμη επαρκής συναίνεση αν ο ενδογενής τύπος ΑΔ αποτελεί ξεχωριστή οντότητα, ωστόσο η κατάταξη στην εξωγενή και ενδογενή ΑΔ έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ιδιαίτερα μετά την αλλαγή της χλιετίας. Οι τύποι ΑΔ ορίζονται σύμφωνα με την IgE διαμεσολαβούμενη ευαισθητοποίηση, δηλαδή την παρουσία ή απουσία ειδικών IgE αντισωμάτων για περιβαλλοντικά και τροφικά αλλεργιογόνα (108,109). Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, ο ενδογενής τύπος παρουσιάζει φυσιολογικά επίπεδα IgE, καμία θετική ειδική IgE, καμία συσχέτιση με ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος (βρογχικό άσθμα ή αλλεργική ρινίτιδα) και αρνητικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού σε κοινά αλλεργιογόνα τροφίμων ή αεροαλλεργιογόνα (110). Δεδομένου ότι η ολική τιμή IgE ορού σχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη ειδικής IgE σε αλλεργιογόνα, η ολική IgE μπορεί να διακρίνει θεωρητικά τους εξωγενείς και ενδογενείς τύπους ΑΔ τόσο σε ενήλικες όσο και στα παιδιά (109,111).

Η συχνότητα εμφάνισης της ενδογενούς ΑΔ είναι περίπου 20%, είναι πιο συχνή στις γυναίκες και στα κλινικά χαρακτηριστικά της περιλαμβάνεται η σχετικά όψιμη εμφάνιση, η ηπιότερη συμπτωματολογία της, και οι πτυχές Dennie-Morgan. Στον ενδογενή τύπο ΑΔ δεν παρατηρείται κοινή ιχθύαση ή υπεργράμμωση των παλαμών, ο φραγμός του δέρματος δεν είναι διαταραγμένος, οι μεταλλάξεις φιλαγγρίνης είναι σχετικά σπάνιες, ενώ ανοσολογικά χαρακτηρίζεται από τη χαμηλότερη έκφραση ιντερλευκινών IL-4, IL-5 και IL-13, και την υψηλότερη έκφραση της ιντερφερόνης- $\gamma$ . Φαίνεται ότι οι ασθενείς με ενδογενή ΑΔ δεν είναι ευαισθητοποιημένοι με αλλεργιογόνα πρωτεΐνες, τα οποία προκαλούν αντίδραση Th2. Είναι πιθανόν να ευαισθητοποιούνται με άλλα αντιγόνα όπως μέταλλα.

## **Γ. Ο ρόλος των ηωσινοφίλων στην Ατοπική Δερματίτιδα**

### **1. Η ηωσινοφιλία στην Ατοπική Δερματίτιδα**

Τα ηωσινόφιλα είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος περισσότερο γνωστά για το ρόλο τους στην άμυνα κατά των παρασίτων, και μαζί με τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα, αποτελούν τους μεσολαβητές της αλλεργίας και του άσθματος. Προέρχονται από τα CD34+ αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών και αντιπροσωπεύουν περίπου το 1-6% των λευκών αιμοσφαιρίων. Μπορούν να παραμείνουν στην κυκλοφορία για 8-12 ώρες, και σε ιστό για 8-12 ημέρες απουσία διέγερσης (112).

Το κυτταρόπλασμα των ηωσινοφίλων περιέχει κοκκία με πολλούς χημικούς μεσολαβητές, που απελευθερώνονται κατά τη διαδικασία της αποκοκκίωσης μόλις τα ηωσινόφιλα ενεργοποιηθούν. Ορισμένες από αυτές τις χημικές ουσίες είναι ισχυρά τοξικές πρωτεΐνες, που μπορεί να προκαλούν βλάβη του ιστού. Μεταξύ των μεσολαβητών είναι οι κατιονικές πρωτεΐνες των κοκκίων, όπως οι μεγάλες βασικές πρωτεΐνες (MBP-1 / MBP-2), η υπεροξειδάση των ηωσινοφίλων, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP), και η από τα ηωσινόφιλα προερχόμενη νευροτοξίνη / ηωσινοφιλική πρωτεΐνη X ( EDN / EPX) (113).

Τα ηωσινόφιλα είναι ενεργά προφλεγμονώδη κύτταρα. Οι πρωτεΐνες που απελευθερώνονται από τα ηωσινόφιλα κοκκία παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των αλλεργικών παθήσεων. Το δέρμα των φυσιολογικών ατόμων δεν περιέχει ηωσινόφιλα, αλλά σε ασθενείς με ΑΔ, στο πάσχον δέρμα μπορεί να βρεθούν ηωσινόφιλα (114).

Ηωσινοφιλία (δηλαδή, πάνω από 500 ηωσινόφιλα ανά μικρολίτρο αίματος), έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει στους περισσότερους ασθενείς με ΑΔ και συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου (114), ωστόσο η διαγνωστική της σημασία παραμένει ασαφής. Επειδή η αυξημένη συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα μπορεί να οφείλεται σε οποιαδήποτε αλλεργική πάθηση και ορισμένοι ασθενείς με ΑΔ έχουν

φυσιολογικά επίπεδα ηωσινοφίλων στο αίμα, τα επίπεδα ηωσινοφίλων στο αίμα δε χρησιμοποιούνται συνήθως για διαγνωστικούς σκοπούς (115). Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ηωσινοφιλία του περιφερικού αίματος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο στη διάκριση ατοπικής από μη ατοπική ΑΔ, και ότι οι ασθενείς με ΑΔ με άλλα συμπτώματα ατοπίας έχουν αυξημένη ηωσινοφιλία. Επίσης στα παιδιά με ατοπική κληρονομικότητα, ηωσινοφιλία κατά τη βρεφική ηλικία έχει σχετιστεί με αλλεργική νόσο στα πρώτα 6 χρόνια της ζωής (116). Η ηωσινοφιλία των ιστών έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της οξείας και χρόνιας ΑΔ και συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου και ορισμένοι συγγραφείς έχουν υποστηρίξει ότι η περιφερική ηωσινοφιλία είναι πιο ευαίσθητος δείκτης όσον αφορά τη βελτίωση της κατάστασης του δέρματος της ΑΔ από ότι τα επίπεδα ορού της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (117).

Η ηωταξίνη-1 (CCL11) είναι μία από τις σημαντικότερες κυτοκίνες που εμπλέκονται στη φλεγμονή των ιστών και παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ΑΔ, και πολλών άλλων αλλεργικών ασθενειών (117,118). Προάγει την επιλεκτική πρόσληψη των ηωσινοφίλων και παράγεται από πολλούς τύπους κυττάρων, όπως τα λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, οι ινοβλάστες, τα κύτταρα των λείων μυών των βρόγχων, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ηωσινόφιλα.

## **2. Η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP) στην Ατοπική Δερματίτιδα**

Η αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων και οι εναποθέσεις στο χόριο των πρωτεϊνών των κοκκίων τους έχουν καταδειχθεί στην ΑΔ (119). Οι πρωτεΐνες των κοκκίων των ηωσινοφίλων μπορεί να ανιχνευθούν στο αίμα και στα ούρα των ασθενών με ΑΔ (120-122). Οι ειδικές πρωτεΐνες των κοκκίων των ηωσινοφίλων, συμπεριλαμβανομένων των MBP, ECP, και EDN / EPX, είναι αυξημένες στο περιφερικό αίμα των περισσότερων ασθενών με ΑΔ και φαίνεται να συσχετίζονται με δραστηριότητα της νόσου (113,120-122).

Η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP), επίσης γνωστή ως ριβονουκλεάση 3, αποτελεί βασική πρωτεΐνη, που στους ανθρώπους κωδικοποιείται από το γονίδιο RNASE3 (123).

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει την επιτυχή χρήση της ECP του ορού, (124,125) ως ευαίσθητου δείκτη παρακολούθησης της δραστηριότητας της νόσου στην ΑΔ. Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της ECP σχετίζονται σημαντικά με την βαρύτητα της νόσου σε παιδιά με εξωγενή ΑΔ (126), ενώ μείωση των επιπέδων της ECP στον ορό συσχετίζεται με κλινική βελτίωση της ΑΔ (127,128).

Μικρός αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι τα επίπεδα ECP και ολικής IgE στον ορό είναι σημαντικά υψηλότερα σε παιδιά με εξωγενή ΑΔ σε σύγκριση με παιδιά που πάσχουν από ενδογενή ΑΔ (108,111) και δείχνουν θετική συσχέτιση με την ηλικία του ασθενούς (129,130). Τα επίπεδα της ECP ανάλογα με την ηλικία έχουν μελετηθεί επαρκώς (131-133).

Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει την συσχέτιση των επιπέδων της ECP, με τον κίνδυνο για μελλοντική εμφάνιση άσθματος σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα (134), ενώ ο αριθμός ηωσινοφίλων του αίματος δεν έδειξε την ίδια συσχέτιση. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι τα επίπεδα της ECP ορού αντικατοπτρίζουν όχι μόνο τον αριθμό των ηωσινοφίλων, αλλά κυρίως την κατάσταση ενεργοποίησης τους. Επιπλέον, τα επίπεδα της ECP ορού έχει δειχθεί ότι συσχετίζονται με τον αριθμό των ενεργοποιημένων ηωσινοφίλων που υπάρχουν στον βρογχικό βλεννογόνο των ασθματικών ασθενών (135). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι τα αυξημένα ηωσινόφιλα στο αίμα κατά τη βρεφική ηλικία και η παρουσία αυξημένης ECP συσχετίζονται με άσθμα στις ηλικίες 4 - 12 ετών, σε παιδιά που εμφάνισαν συριγμό στην πρώιμη παιδική ηλικία. Από κοινού, οι δύο αυτοί δείκτες προσδιορίζουν κατά 75% τις επίμονες περιπτώσεις άσθματος (136).



## **Δ. Διαγνωστική αξιολόγηση της αλλεργίας / τροφικής αλλεργίας σε παιδιά με Ατοπική Δερματίτιδα**

Για την αξιολόγηση της τροφικής αλλεργίας / αλλεργίας σε ασθενείς με ΑΔ απαιτείται λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση, και επίσης διάφορες διαγνωστικές δοκιμασίες, που αναφέρονται παρακάτω (137-139).

### **1. Ιστορικό**

Το λεπτομερές ιστορικό συνεισφέρει ουσιαστικά στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων και την αναζήτηση της ενοχοποιούμενης τροφής, ενώ παράλληλα κατευθύνει στον καθορισμό του τύπου της αλλεργικής αντίδρασης και του υποκείμενου ανοσολογικού μηχανισμού.

### **2. Δερματικές δοκιμασίες νυγμού**

Οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού (skin prick test, ΔΔ) χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων (αλλεργική ευαισθητοποίηση). Αποτέλεσμα μεγαλύτερο των 3 mm από το αρνητικό διάλυμα αναφοράς είναι ενδεικτικό ευαισθητοποίησης στο ελεγχόμενο αλλεργιογόνο. Η ταυτόχρονη λήψη ορισμένων φαρμάκων, όπως τα H<sub>1</sub> και H<sub>2</sub> αντιισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή, μπορεί να μεταβάλουν τα αποτελέσματα των ΔΔ.

Δερματικές δοκιμασίες νυγμού για τροφές χρησιμοποιούνται στη διάγνωση μόνο των IgE διαμεσολαβούμενων τροφικών αλλεργιών. Μια θετική δερματική δοκιμασία σε μία συγκεκριμένη τροφή δείχνει την πιθανότητα ο ασθενής να έχει αλλεργία σε αυτή την τροφή. Η ειδικότητα των δερματικών δοκιμασιών για τροφές κυμαίνεται από 50 έως 95% ανάλογα με το εξεταζόμενο τρόφιμο. Περαιτέρω δοκιμασίες ή προκλήσεις συνήθως χρειάζονται για να επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής

αντιδρά πραγματικά στην τροφή κατά την κατάποση. Σε αντίθεση, αρνητικό αποτέλεσμα δερματικής δοκιμασίας υποδηλώνει την απουσία IgE- μεσολαβούμενης αλλεργίας κατά την επακόλουθη πρόκληση, με 90 έως 95% προγνωστική ακρίβεια (140).

### **3. Δοκιμασίες δι' επικάλυψης**

Οι δοκιμασίες δι' επικάλυψης (atopy patch tests APT), αν και είναι αμφισβητούμενης εγκυρότητας, αποτελούν το μόνο διαγνωστικό εργαλείο για τη μη-IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία.

### **4. Ανίχνευση ειδικών IgE έναντι αλλεργιογόνων**

Ο ραδιοαλλεργιοπροσροφητικός προσδιορισμός, γνωστός ως RAST (Radio Allergo Sorben Test), αποτελεί ευρέως χρησιμοποιούμενη *in vitro* μέθοδο για προσδιορισμό ειδικών IgE έναντι συγκεκριμένων αλλεργιογόνων. Τελευταία, η κλασική μέθοδος RAST έχει αντικατασταθεί από το αυτοματοποιημένο σύστημα CAP με μεγαλύτερη ευαισθησία. Σήμερα δεν χρησιμοποιείται ραδιενέργεια και ο όρος RAST συχνά χρησιμοποιείται λανθασμένα.

Οι ανοσολογικές εξετάσεις θεωρούνται λιγότερο ευαίσθητες από τις δερματικές δοκιμασίες νυγμού, αν και οι δυο τρόποι μπορεί να είναι ισοδύναμοι για ορισμένα αλλεργιογόνα. Επιπλέον κοστίζουν ακριβότερα σε σχέση με τις δερματικές δοκιμασίες, και τα αποτελέσματά τους δεν είναι τόσο άμεσα διαθέσιμα. Όμως είναι ευρέως διαθέσιμες, δεν επηρεάζονται από την παρουσία αντιισταμινικών ή άλλων φαρμάκων, και είναι χρήσιμες σε ασθενείς με σοβαρή αναφυλαξία, στους οποίους οι δερματικές δοκιμασίες μπορεί να προκαλέσουν σοβαρό κίνδυνο, και σε ασθενείς με δερματολογικές παθήσεις, όπως σοβαρή ΑΔ και δερμογραφισμός στους οποίους δε μπορούν να γίνουν δερματικές δοκιμασίες (141,142).

Με βάση κυρίως μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες σε παιδιά με ιστορικό τροφικών αλλεργιών ηλικίας άνω των δυο ετών, τα “cut-off points” σε επίπεδο >95% για αυγό, γάλα, φιστίκια, καρύδια, και ψάρι έχουν ως εξής: Αυγό 7 kUA/L (2 kUA/L για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών), γάλα 15 kUA/L (5 kUA/L για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών), φιστίκι 14 kUA/L, καρύδια περίπου 15 kUA/L και ψάρι 20 kUA/L (143,144). Οπότε, ένα παιδί > 2 ετών με ένα εμφανές ιστορικό αλλεργίας στο αυγό έχει πιθανότητα μεγαλύτερη από 95% να κάνει αλλεργική αντίδραση στο αυγό κατά την πρόκληση εάν τα ειδικά για αυγό IgE υπερβαίνουν τα 7 kUA/L, και ως εκ τούτου η πρόκληση είναι περιττή σε αυτή την περίπτωση.

Μερικά παιδιά με τροφική αλλεργία μπορεί να ανεχθούν το αυγό σε ψημένα τρόφιμα, αλλά αντιδρούν σε κατάποση ελαφρώς μαγειρεμένων αυγών. Παρόμοια ευρήματα έχουμε και με την αλλεργία στο γάλα. Σε μία σειρά, το 95% των θετικών προγνωστικών τιμών για αντίδραση σε πρόκληση με το λεύκωμα του ωμού αυγού ήταν 10 kUA/L για λεύκωμα αυγού και 6 kUA/L για ονομουκοΐδ με την χρήση του Phadia® ImmunoCAP συστήματος. Τα αντίστοιχα επίπεδα για ασθενείς που αντιδρούν σε πρόκληση σε ψημένο λεύκωμα αυγού ήταν 62 και 20 kAU/L (145,146).

## **5. Δοκιμασίες τροφικής πρόκλησης**

Η πρόκληση με τροφή υπό ιατρική παρακολούθηση είναι μερικές φορές απαραίτητη για την οριστική διάγνωση της τροφικής αλλεργίας. Ο πιο ακριβής τρόπος πρόκλησης είναι η διπλή τυφλή ελέγχου με placebo πρόκληση με τροφή (DBPCFC). Η τροφή, για την οποία θα γίνει πρόκληση επιλέγεται για εξέταση με βάση το ιστορικό και τα αποτελέσματα από δερματικές δοκιμασίες και / ή in vitro εξετάσεις. Η πρόκληση πρέπει να γίνεται μόνο από ειδικό παιδοαλλεργιολόγο, εξοικειωμένο με αλλεργικές αντιδράσεις στις τροφές και εφοδιασμένο με τα

αναγκαία φάρμακα, όργανα και προσωπικό για να αντιμετωπίσει την αναφυλαξία και το πιθανό shock.

Η πρόκληση μπορεί να είναι «ανοικτή», όπου τόσο ο ασθενής όσο και ο γιατρός γνωρίζουν το περιεχόμενο, «απλή-τυφλή», όπου ο ασθενής δεν γνωρίζει και γνωρίζει μόνο ο γιατρός, και «διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο», όπου και οι δύο δε γνωρίζουν το περιεχόμενο. Οι ασθενείς απέχουν από τα ύποπτα αλλεργιογόνα μέσω δίαιτας αποκλεισμού επί 7-14 ημέρες πριν από την πρόκληση σε IgE μεσολαβούμενη αλλεργία, και επί 12 εβδομάδες σε μη-IgE. Χορηγούνται αυξανόμενες ποσότητες ύποπτης τροφής κάθε 15-20 min, μέχρις ότου ο ασθενής να εμφανίσει πειστικά συμπτώματα ή να καταναλώσει 8-10 g ξηράς τροφής.

## **6. Περιοριστικές δίαιτες**

Διαγνωστικές περιοριστικές δίαιτες εφαρμόζονται με διάφορους τρόπους, βασιζόμενες κυρίως στο ιστορικό. Αυτό χρειάζεται προσοχή, ειδικά όταν μια σημαντική τροφή αφαιρείται από τη δίαιτα ενός παιδιού υπό ανάπτυξη.

## **Ε. Ατοπική πορεία: Η εξέλιξη από την Ατοπική Δερματίτιδα στην Αλλεργική Ρινίτιδα και το Άσθμα**

### **Το πρώτο βήμα της ατοπικής πορείας: Ατοπική δερματίτιδα**

Σε αρκετές μακροχρόνιες μελέτες έχει φανεί ότι η ΑΔ είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος. Ασθενείς με ΑΔ με ειδικά IgE αντισώματα σε κοινά αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος (εξωγενής ΑΔ), που εκδηλώνεται από την ηλικία των 2 έως 4 ετών, είναι σε υψηλότερο κίνδυνο για εξέλιξη σε αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα (ατοπική πορεία) από ότι εκείνα με ΑΔ χωρίς IgE ευαισθητοποίηση (ενδογενής ΑΔ) (147). Η εξωγενής ΑΔ, επομένως αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη μετέπειτα ανάπτυξη των άλλων ατοπικών νοσημάτων. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη και την επιμονή του άσθματος είναι η πρόωμη έναρξη της ΑΔ, η IgE ευαισθητοποίηση και η βαρύτητα της ΑΔ. Περίπου 70% των ασθενών με σοβαρή ΑΔ αναπτύσσουν άσθμα σε σύγκριση με 20-30% των ασθενών με ήπια ΑΔ, και περίπου 8% του γενικού πληθυσμού. Επίσης η βαρύτητα της ΑΔ σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ρινίτιδας και με αυξημένα επίπεδα ολικής IgE και ειδικών IgE αντισωμάτων (148).

### **Τα τελικά σημεία της ατοπικής πορείας: αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα**

Η ατοπική πορεία υποστηρίζεται από πολλές σύγχρονες διαχρονικές μελέτες, υποδεικνύοντας την ΑΔ ως το πιθανό πρώτο βήμα αυτής της διαδικασίας. Οι Van der Hulst και συνεργάτες (149) έκαναν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από πολλές προοπτικές μελέτες σχετικά τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος σε μικρά παιδιά με εξωγενή ΑΔ. Σε 4 μελέτες παρακολούθησης από τη γέννηση, ο λόγος πιθανοτήτων για την εμφάνιση άσθματος σε ασθενείς με ΑΔ, σε σχέση με παιδιά χωρίς ΑΔ ήταν 2,14. Σε 9 μελέτες παρακολούθησης παιδιών με ΑΔ, ο επιπολασμός του άσθματος στην ηλικία των 6 ετών ήταν περίπου 30%. Υπήρχε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης άσθματος μετά ΑΔ στην πρόωμη παιδική ηλικία, και 1 στα 3 παιδιά με ΑΔ ανέπτυξε άσθμα αργότερα κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Οι Karoor και συνεργάτες

εξέτασαν τον επιπολασμό της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος σε 2.270 παιδιά με ΑΔ (επιβεβαιωμένη από ιατρό) και διαπίστωσαν ότι κατά την ηλικία των 3 ετών, σχεδόν 66% των παιδιών που αναφέρθηκε ότι έχουν αλλεργική ρινίτιδα ή άσθμα ή και τα δύο, είχαν πλημμελή αντιμετώπιση της ΑΔ (150).

Σε άλλη μελέτη που παρακολουθήθηκαν παιδιά μέχρι την ηλικία των 22 ετών διαπιστώθηκε ότι η ΑΔ κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για επιμέμοντα συριγμό, και ότι 18% των παιδιών με συριγμό στην ηλικία των 6 ετών είχε ΑΔ πριν από την ηλικία των 2 ετών. Τα συμπεράσματα ήταν ότι το παιδικό άσθμα συνδέεται στενά με τη ΑΔ, ενώ δε συνδέεται με την ΑΔ η εμφάνιση άσθματος σε ενήλικες (147). Άλλη σχετική μελέτη διαπίστωσε ότι η ΑΔ στην παιδική ηλικία συσχετίστηκε σημαντικά με εμφάνιση άσθματος κατά την προ-εφηβική ηλικία, την εφηβεία, και την ενήλικη ζωή και κατέληξε στο ότι η ατοπική πορεία εξελίσσεται καλά κατά την παιδική ηλικία (151).

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει σταθερά ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος. Διαπίστωσαν ότι περίπου 75% των ασθενών με άσθμα ανέφεραν ρινίτιδα, ενώ ασθενείς με ρινίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη άσθματος και αντιδραστικότητα των κατώτερων αεραγωγών σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ρινίτιδα. Η αλλεργική ρινίτιδα θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση άσθματος και μπορεί να προηγείται του άσθματος στην ατοπική πορεία (152).

### **Ο ρόλος της τροφικής αλλεργίας στην ατοπική πορεία**

ΑΔ και τροφική αλλεργία συνήθως συνυπάρχουν, ιδιαίτερα σε βρέφη με πρώιμη έναρξη και σοβαρό, επίμονο ατοπικό έκζεμα. Εάν τα παιδιά με IgE-διαμεσολαβούμενη τροφική αλλεργία είναι σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μετέπειτα άλλες αλλεργικές εκδηλώσεις (άσθμα και / ή αλλεργική ρινίτιδα) δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί (152).

## **Ο ρόλος των μεταλλάξεων της φιλαγγρίνης στην ατοπική δερματίτιδα και στην ατοπική πορεία**

Οι μεταλλάξεις της φιλαγγρίνης φαίνεται πιθανό να παίζουν ρόλο στη χρονιότητα της ΑΔ και στην IgE ευαισθητοποίηση σε ασθενείς με ΑΔ. Οι ασθενείς με ΑΔ που φέρουν μεταλλάξεις της φιλαγγρίνης σχετίζονται σε σημαντικό βαθμό με την εξωγενή μορφή της νόσου (IgE ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα ή αλλεργιογόνα τροφίμων) και την ανάπτυξη αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος (19), υποστηρίζοντας το ρόλο της φιλαγγρίνης στην παθογένεια της ΑΔ και στην επακόλουθη εξέλιξη της ατοπικής πορείας.

## **ΣΤ. Πρόγνωση Ατοπικής Δερματίτιδας**

### **Παράγοντες επιμένουσας Ατοπικής δερματίτιδας**

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με πρόγνωση της ατοπικής δερματίτιδας αλλά και τους διάφορους κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες που συσχετίζονται με την πρόγνωση της νόσου και την ανάπτυξη άλλων ατοπικών νοσημάτων, δεν είναι ξεκάθαρα. Πάντως η ΑΔ συνήθως υποχωρεί σε περίπου 43% των παιδιών μέχρι την ηλικία των 3 ετών και σε 70% των ασθενών μέχρι την εφηβεία (153,154).

Μια προοπτική μελέτη, που εξέτασε την ανάπτυξη αλλεργιών και άσθματος σε βρέφη με ΑΔ με παρακολούθηση μέχρι της ηλικίας των 7 ετών, έδειξε ότι το έκζεμα βελτιώθηκε σε 82 από τα 94 παιδιά αλλά 43% ανέπτυξε άσθμα και 45% αλλεργική ρινίτιδα (148). Ο κίνδυνος ανάπτυξης άσθματος ήταν υψηλότερος στα παιδιά με ΑΔ, και η πρώιμη έναρξη του εκζέματος συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ευαισθητοποίησης σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η IgE ευαισθητοποίηση σε περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα σε ασθενείς με ΑΔ προδιαθέτει στην εξέλιξη στον αλλεργικό φαινότυπο του άσθματος (155).

Σε μια Γερμανική πολυκεντρική μελέτη Ατοπίας, στην οποία συμπεριελήφθησαν και παρακολουθήθηκαν μακροχρόνια 499 βρέφη με αυξημένο κίνδυνο ατοπικής νόσου. Η αθροιστική επίπτωση της ΑΔ κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής ήταν 21,5%. Από τα παιδιά με πρώιμη ΑΔ 43,2% ήταν σε πλήρη ύφεση από την ηλικία των 3 ετών, 38,3% είχαν διαλείπουσα μορφή της νόσου και 18,7% είχαν συμπτώματα ΑΔ κάθε χρόνο. Η βαρύτητα της ΑΔ και η ατοπική ευαισθητοποίηση ήταν οι καθοριστικοί παράγοντες της πρόγνωσης της ΑΔ και επίσης καθοριστικοί παράγοντες αυξημένου κινδύνου για μετέπειτα συριγμό ή βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Αντίθετα, ΑΔ που εμφανίζεται σε πολύ μικρή ηλικία χωρίς αυτούς τους συμπαράγοντες, δεν αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για μετέπειτα εμφάνιση συριγμού (153).



Όπως παρατηρήθηκε και σε άλλες μελέτες σημαντικοί παράγοντες για την κακή πρόγνωση της πρώιμης ΑΔ ήταν η βαρύτητα της νόσου, η ατοπική ευαισθητοποίηση, η πρώιμη έναρξη συριγμού, και το ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας (155,156). Ακόμη σημαντικό παράγοντα για την πρόγνωση της ΑΔ οι μεταλλάξεις της φιλαγγρίνης με ορισμένες εξ αυτών να αποτελούν δείκτη κακής πρόγνωσης ή μη ανταπόκρισης στη θεραπεία (157,158).

Σε μια μελέτη σε 177 παιδιά με ΑΔ ηλικίας 5 - 18 ετών μελετήθηκαν διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες σχετικοί με την έκβαση της ΑΔ (φυλή, ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, η ηλικίας εισαγωγής των στερεών τροφών, ο θηλασμός, λοιμώξεις αναπνευστικού και παρραρινοκολπίτιδες, άλλα ατοπικά νοσήματα, περιφερική ηωσινοφιλία, το επίπεδο της ολικής IgE, και τα επίπεδα της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης) μεταξύ των παιδιών με ΑΔ που ήταν σε ύφεση σε σχέση με τα παιδιά με ΑΔ που δεν ήταν σε ύφεση. Το 75.1% των ασθενών με ΑΔ δεν ήταν σε ύφεση σε ηλικία 5 ετών η και μεγαλύτερη και αυτοί θεωρήθηκαν ασθενείς με επιμένουσα ΑΔ. Η αλλεργία στο αυγό, στο φυτό, στη σκόνη, στα ακάρεα και η περιφερική ηωσινοφιλία συσχετίζονταν στενά με την ΑΔ που επιμένει πέρα από τη σχολική ηλικία (159). Εν τούτοις, αρκετοί ασθενείς με ΑΔ «ξεπερνούν» τη νόσο τους, και η καλή έκβαση της νόσου θα μπορούσε να επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες (160).

## Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης ήταν 1) να διερευνηθεί η συσχέτιση της ECP με την ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα σε βρέφη με ενεργό ΑΔ και 2) να μελετηθεί η απώτερη έκβαση της ΑΔ της βρεφικής ηλικίας.

Για το σκοπό αυτό σε 89 βρέφη με ΑΔ ηλικίας 3 μηνών έως 2 ετών αναλύθηκαν:

- 1) Τα επίπεδα των ειδικών IgE στα κοινά τροφικά αλλεργιογόνα (αυγό, γάλα, ψάρι και δημητριακά), στην οικιακή σκόνη και στις σταφυλοκοκκικές τοξίνες, της ολικής IgE ανοσοσφαιρίνης, του αριθμού των ηωσινοφίλων στο αίμα, και της ECP στον ορό.
- 2) Τα ανωτέρω συγκρίθηκαν με τη βαρύτητα της νόσου.
- 3) Προσδιορίστηκαν τα ποσοστά ευαισθητοποίησης σε τροφικά αλλεργιογόνα και αεροαλλεργιογόνα των βρεφών με ΑΔ και συσχετίστηκαν με τα επίπεδα της ECP.
- 4) Προσδιορίστηκαν κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες κατά την αρχική εμφάνιση της ΑΔ, που θα μπορούσαν να προβλέψουν την έκβαση της νόσου.
- 5) Εκτιμήθηκε εάν τα επίπεδα της ECP σε βρέφη με ΑΔ μπορεί να προβλέψουν την πορεία της ή και την μετέπειτα εμφάνιση άσθματος ή άλλων ατοπικών νοσημάτων.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## A. Αρχική αξιολόγηση

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 89 παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 2 ετών, που εξετάστηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία του Δερματολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» και είχαν οξείας μορφής (ενεργό) ΑΔ. Το Δερματολογικό Τμήμα στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» είναι κυρίως τριτοβάθμιας φροντίδας και σε αυτό παραπέμπονται βρέφη με σοβαρής μορφής ΑΔ, τα οποία χρειάζονται εργαστηριακή διερεύνηση και έλεγχο για αλλεργίες ή αποκλεισμό άλλων υποκείμενων νοσημάτων, των οποίων η ΑΔ αποτελεί δευτεροπαθή κλινική εκδήλωση.

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης δεν είχαν στο ιστορικό τους άλλο ατοπικό ή άλλο νόσημα και δεν ελάμβαναν κάποια τοπική ή συστηματική φαρμακευτική αγωγή τις τελευταίες δέκα ημέρες πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Η ΑΔ ήταν μέτριας ή βαριάς μορφής, ή ΑΔ που δεν ανταποκρινόταν καλά στην αγωγή με μαλακτικές κρέμες και ήπια τοπικά στεροειδή, που εφαρμόζαν πριν παραπεμφθούν στο Δερματολογικό Ιατρείο. Δεν συμπεριελήφθησαν παιδιά ηλικίας >2 ετών για να αποφευχθεί η επίδραση της ηλικίας στη διακύμανση των τιμών διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων.

Η διάγνωση της ΑΔ βασίσθηκε στα κριτήρια της Βρετανικής Ομάδας Εργασίας (161) για την νόσο, σύμφωνα με τα οποία για τη διάγνωση της ΑΔ ένα παιδί πρέπει να έχει κνησμώδη δερματοπάθεια και τρία ή περισσότερα από τα ακόλουθα: 1) ιστορικό εκζέματος πτυχών ή παρειών, 2) ατομικό ιστορικό άσθματος ή αλλεργικής ρινίτιδας ή ιστορικό ατοπικής νόσου σε πρώτου βαθμού συγγενείς 3) ιστορικό ξηρότητας του δέρματος το τελευταίο έτος, 4) ηλικία έναρξης κάτω των 2 ετών, και 5) έκζεμα καμπτικών επιφανειών ή προσώπου. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου.

## SCORAD "SCORing Atopic Dermatitis"

European Task Force on Atopic Dermatitis



Εικ.1-3. Ερύθημα (E) ή ερυθρότητα; 1=E<sub>1</sub>, 2=E<sub>2</sub> 3=E<sub>3</sub>.

Εικ.4-6. Οίδημα (P); 4=P<sub>1</sub>, 5=P<sub>2</sub>, 6=P<sub>3</sub>.

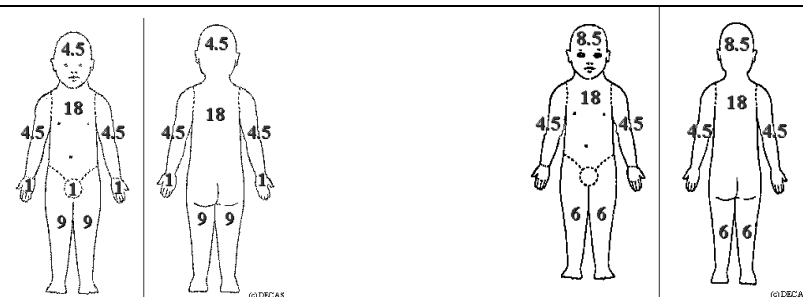
Εικ.7-9. Εξίδρωμα/ Εφελκίδες (O); 7=O<sub>1</sub>, 8=O<sub>2</sub>, 9=O<sub>3</sub>

Εικ.10-12. Εκδορές (Ex); 10=Ex<sub>1</sub>, 11=Ex<sub>2</sub>, 12=Ex<sub>3</sub>

Εικ.13-15. Λειχηνοποίηση (L) 13=L<sub>1</sub>, 14= L<sub>2</sub>, 15= L<sub>3</sub>

### Α Έκταση

κάτω των 2 ετών



### Β Ένταση

Κριτήρια Έντασης	Πρόσθια επιφάνεια	Οπίσθια επιφάνεια
Ερύθημα	.....	.....
Οίδημα	.....	.....
Εξίδρωμα/ Εφελκίδες	.....	.....
Εκδορές	.....	.....
Λειχηνοποίηση	.....	.....
Ξηρότητα* ( μη προσβεβλημένη περιοχή)	.....	.....
<b>Βαθμός έντασης</b> (μέσος όρος αντιπροσωπευτικής περιοχής)		
0 = απύσα 1 = ήπια 2 = μέτρια 3 =σοβαρή		
<b>Γ Υποκειμενικά συμπτώματα</b> (μέσος όρος για τις 3 τελευταίες μέρες η νύκτες)		
Κνησμός (0 μέχρι 10)	.....	.....
Απώλεια ύπνου (0 μέχρι 10)	.....	.....
<b>SCORAD</b> A/5 + 7B/2 + Γ	.....	.....

Εικ 1 Βαθμολόγηση ατοπικής δερματίτιδας (ref. 162,163)

Η εκτίμηση της βαρύτητας της ΑΔ έγινε με τον δείκτη SCORAD (162,163). Όπως φαίνεται στην *Εικ.1* ο αριθμητικός αυτός δείκτης προκύπτει από την πρόσθεση στοιχείων, που αφορούν την έκταση της νόσου (20% της βαθμολογίας), την ένταση, που στοιχειοθετείται από 6 στοιχεία (ερύθημα, οίδημα / βλατίδες, εκδορές, εξίδρωμα / εφελκίδες, λειχηνοποίηση και ξηρότητα, 60% της βαθμολογίας) και υποκειμενικά συμπτώματα (που εκφράζουν την γνώμη των γονέων για τον βαθμό κνησμού και αϋπνίας του παιδιού 20% της βαθμολογίας). Η πιο αντιπροσωπευτική βλάβη χρησιμοποιείται για τον σκοπό της βαθμολογίας αντί της πιο σοβαρής ή της πιο ήπιας βλάβης. Η κατανομή της βαθμολογίας επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον τύπο  $A/5 + 7B/2 + C$ . Η ανώτερη εφικτή βαθμολογία είναι 103. Η βαρύτητα της ΑΔ μετά κατηγοριοποιείται σε ήπια (<25 μονάδες SCORAD) μέτριο (25-50 μονάδες SCORAD), και σοβαρό (>50 μονάδες SCORAD)

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» και ζητήθηκε έγγραφη συγκατάθεση από τους γονείς για την συμμετοχή των παιδιών τους.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

### Αιμοληψία ασθενών

Τα δείγματα ορού των ασθενών της μελέτης ελήφθησαν στα Εξωτερικά Ιατρεία του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία». Κατά την αρχική εξέταση ελήφθη αίμα για γενική αίματος, προσδιορισμό του συνολικού αριθμού των ηωσινοφίλων, προσδιορισμό των επιπέδων της ολικής ανοσοσφαιρίνης IgE, και των ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα F1 λεύκωμα αυγού - Egg white, F2 γάλα αγελάδας - Cow's milk (*Bos spp*), F3 ψάρι - Cod (*Gadus morhua*), F4 σιτάρι - Wheat (*Triticum aestivum*), HX2 μείγμα οικιακής σκόνης - Allergen Mix d1, d2, h2, i6, (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides*

*farinae*, Hollister-Stier Labs, *Blatella germanica*), M80 σταφυλοκοκκική εντεροτοξίνη A - Staphylococcal enterotoxin A, M81 σταφυλοκοκκική εντεροτοξίνη B - Staphylococcal enterotoxin B, και των επιπέδων της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP) στον ορό.

### **Ανάλυση δειγμάτων αίματος ασθενών της μελέτης**

Τα δείγματα αίματος για μέτρηση IgG, ολικής IgE, ειδικών IgE (F1, F2, F3, F4, HX2, M80, M81) και ECP μετά την αιμοληψία παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν για να διαχωριστεί ο ορός, ο οποίος αποθηκεύθηκε στους  $-20^{\circ}\text{C}$  μέχρι να γίνει η ανάλυση. Ο συνολικός αριθμός των λευκών και των ηωσινοφίλων μετρήθηκε με αυτόματο αναλυτή αιματολογίας. Τα επίπεδα στον ορό της ECP, των ειδικών IgE αντισωμάτων στα αλλεργιογόνα και της ολικής IgE προσδιορίστηκαν με το σύστημα μηχανήμα προσδιορισμού Αλλεργικών παραμέτρων και αυτοαντισωμάτων του Σουηδικού Οίκου Phadia AB (πρώην Pharmacia Diagnostics) που ονομάζεται ImmunoCAP.

Τα κατώτερα και ανώτερα όρια ανίχνευσης ήταν για την ολική IgE 0.35 και 10.000 kU/l, και 0.35 και 100 kUA/l για την ειδική IgE. Μία μέτρηση της ειδικής IgE θεωρείται θετική εάν είναι  $> 0.35$  kUA/l (τάξη I  $> 0.35$ , τάξη II  $> 0.70$ , τάξη III  $> 3.50$ , τάξη IV  $> 17.5$ , τάξη V  $> 50$ , τάξη VI  $> 100$  kUA/l). Εύρος φυσιολογικών τιμών ανοσοσφαιρίνης ολικής IgE IU/ml (geometric mean)  $\pm 1\text{SD}$  (ηλικία 1-5 μηνών 1-12 IU/ml, ηλικία 6-11 μηνών 3-22 IU/ml, ηλικία 1-2 ετών 9-89 IU/ml).

Φυσιολογικές τιμές ECP ενηλίκων μέση τιμή (geometric mean) 5.5  $\mu\text{g/l}$  και 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση 13.3  $\mu\text{g/l}$ . Τιμές ECP  $> 15$   $\mu\text{g/l}$  θεωρούνται αυξημένες (123,132).

## **B. Μακροχρόνια παρακολούθηση**

### **Παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης**

Οι συμμετέχοντες ασθενείς επανεξετάζονταν κλινικά κάθε ένα ή δύο έτη μέχρι την ηλικία των 7 ή 8 ετών (συνολικά 7 έτη παρακολούθησης), ακόμη και εάν η ΑΔ ήταν σε ύφεση ή είχε σταθεροποιηθεί και φυσικά κάθε φορά που παρουσίαζαν έξαρση της νόσου τους. Η κλινική εξέταση γινόταν πάντοτε από τον ίδιο ερευνητή και γινόταν καταγραφή των ευρημάτων της ΑΔ.

Σε κάθε επανεξέταση οι γονείς απαντούσαν σε καθιερωμένο ερωτηματολόγιο, το οποίο έγινε για τη μελέτη, και το οποίο βασιζόταν σε ορισμένες από τις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου Isaac (6) με στόχο την ανίχνευση άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας, αλλεργικής επιπεφυκίτιδας, τροφικής αλλεργίας και ΑΔ. Η διάγνωση κάποιου ατοπικού νοσήματος από άλλο ιατρό όπως άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας, επιπεφυκίτιδας, κνίδωσης θεωρείτο αξιόπιστη και καταγράφετο.

Η αξιολόγηση της ύπαρξης άσθματος, ρινίτιδας, ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα έγινε με τους εξής τρόπους:

Ως πάσχοντα από άσθμα θεωρήθηκαν τα παιδιά που είχαν ήδη διαγνωσθεί από τον γιατρό τους ή παρουσίαζαν υποτροπιάζοντα επεισόδια βήχα και συριγμού και ανέφεραν σαφή ανταπόκριση στους β2-αγωνιστές ή είχαν δοκιμασία βρογχοδιαστολής θετική (αύξηση >12% του βίαια εκπνεόμενου αέρα σε 1 δευτερόλεπτο μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού).

Ως πάσχοντα από αλλεργική ρινίτιδα θεωρήθηκαν τα παιδιά που είχαν ήδη διαγνωσθεί από τον γιατρό τους ή παρουσίαζαν ρινική συμφόρηση (βουλωμένη μύτη), καταρροή, παρμούς, ρινικό κνησμό για διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων χωρίς κρυολόγημα. Εφόσον συνοδευόταν από κνησμό στα μάτια και δακρύρροια χαρακτηρίστηκε ως αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα.

Ως ευαισθητοποιημένα θεωρήθηκαν τα βρέφη που είχαν μία μέτρηση της ειδικής IgE > 0.35 kUA/l σε ένα τουλάχιστον αλλεργιογόνο κατά την αρχική αξιολόγηση.



Επιπλέον οι γονείς βάσει αυτού του ερωτηματολογίου απαντούσαν σε ερωτήσεις που αφορούσαν την ένταση των συμπτωμάτων της ΑΔ, τον αριθμό των επεισοδίων έξαρσης ετησίως και την αγωγή που ακολουθήθηκε. Ύφεση της ΑΔ ορίστηκε όταν στην επανεξέταση εντός του τελευταίου έτους δεν εμφανίσθηκαν ευρήματα ή συμπτώματα έξαρσης ΑΔ, ούτε ακολουθήθηκε κάποια φαρμακευτική αγωγή για ΑΔ. Τέλος υπήρχαν ερωτήσεις που αφορούσαν την παρακολούθηση παιδικού σταθμού, το κάπνισμα των γονέων καθώς και πιθανές λοιμώξεις (συχνές ιώσεις ανώτερου αναπνευστικού, αμυγδαλίτιδες, ωτίτιδες).

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, ορίστηκαν ως βρέφη τα παιδιά κάτω από την ηλικία των 2 ετών.

Ο συνολικός αριθμός των ασθενών, που συμμετείχαν στην μακροχρόνια παρακολούθηση ήταν 56 (εξετάσθηκαν στην τελευταία επανεξέταση, 7 έτη μετά την αρχική αξιολόγηση) .

## Στατιστική ανάλυση

### A. Στατιστική ανάλυση αρχικής αξιολόγησης

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman ( $r$ ). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης ( $r$ ) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP) και των ηωσινόφιλων (κατά τη διάγνωση) για την ύπαρξη ευαισθητοποίησης σε κοινά αλλεργιογόνα χρησιμοποιήθηκε ROC καμπύλη από τις οποία υπολογίστηκε η επιφάνεια (AUC) με το 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της (95%CI). Επίσης, μέσω της ROC ανάλυσης βρέθηκε για την ECP και τα ηωσινόφιλα (κατά τη διάγνωση) το βέλτιστο σημείο (optimal cut-off) για την πρόγνωση της ύπαρξης ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα. Για αυτό το σημείο υπολογίστηκε η ευαισθησία (Se) και η ειδικότητα (Sp). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

### B. Στατιστική ανάλυση μακροχρόνιας παρακολούθησης

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's  $\chi^2$  test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό

κριτήριο Mann-Whitney. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την ύπαρξη ατοπικής δερματίτιδας ή κάποιου ατοπικού νοσήματος στα 7 έτη, έγινε ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 17.0.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

## Α Αποτελέσματα αρχικής αξιολόγησης

### Συσχέτιση της ECP με ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα

Το δείγμα αποτελείται από 89 παιδιά με ΑΔ. Τα επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά και το ποσοστό ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα των παιδιών με ΑΔ κατά την αρχική αξιολόγηση παρατίθενται στους πίνακες Α1, Α2 και Α3, αντίστοιχα.

Σε ηλικία μικρότερη του ενός έτους εξετάστηκαν για πρώτη φορά και διεγνώσθησαν με ΑΔ 79,8% των παιδιών. Κορίτσια ήταν 45,5% των παιδιών. Η πλειοψηφία των παιδιών έμεναν στην Αθήνα ή στον Πειραιά με το ποσοστό να φτάνει το 67,1%. Ακόμα, 22,5% των παιδιών αποδείχθηκε ότι είχαν κάποια τροφική αλλεργία. Ιστορικό ατοπίας από την πλευρά του πατέρα τους είχαν 47,8% των παιδιών και από την πλευρά της μητέρας τους 50,7%. Τέλος, 65,2 % των βρεφών θήλαζε κατά την αρχική εξέταση και αξιολόγηση (Πίνακας Α1).

Η μέση τιμή του δείκτη SCORAD ήταν 33,2 μονάδες ( $\pm 11,3$ ). Βάσει του δείκτη SCORAD 59,6% των παιδιών είχαν μέτριο έκζεμα (SCORAD:25-50) και 11,2% είχαν σοβαρό έκζεμα (SCORAD>50). 34,8% των παιδιών είχαν παθολογικές τιμές IgE. Η μέση τιμή της ECP ήταν 19,0  $\mu\text{g/l}$  ( $\pm 21,5$ ) και αριθμός των ηωσινόφιλων κατά τη διάγνωση ήταν 773,3/ $\text{mm}^3$  ( $\pm 848,0$ ) (Πίνακας Α2).

Ως προς τα ποσοστά ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα, 31,4% των παιδιών ήταν ευαισθητοποιημένα στο αυγό, 31,5% στο γάλα, 14,6% στα σιτηρά, ενώ κανένα δεν ήταν ευαισθητοποιημένο στο ψάρι. 2,2% των παιδιών ήταν ευαισθητοποιημένα στη σκόνη, 3,4% στη M80 τοξίνη ενώ κανένα δεν ήταν ευαισθητοποιημένο στη M81 τοξίνη. 47,2% των βρεφών με ΑΔ ήταν ευαισθητοποιημένα σε τουλάχιστον έναν από τα ελεγχθέντα κοινά αλλεργιογόνα, είχαν δηλαδή εξωγενή (αλλεργική) ΑΔ (Πίνακας Α3).

Πίνακας Α1 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των παιδιών με ΑΔ κατά την αρχική αξιολόγηση

Επιδημιολογικά, χαρακτηριστικά		N Αριθμός ασθενών	%
Ηλικία πρώτης διάγνωσης: μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)		0,8±0,5	0,6 (0,5 - 0,8)
Ηλικία πρώτης διάγνωσης	<1 έτος	71	79,8
	>= 1 έτος	18	20,2
Φύλο	Αγόρια	48	54,5
	Κορίτσια	41	45,5
Τόπος Κατοικίας	Επαρχία	29	32,9
	Αθήνα/Πειραιάς	60	67,1
Τροφική αλλεργία	Όχι	69	77,5
	Ναι	20	22,5
Ιστορικό ατοπίας στον πατέρα	Όχι	46	52,2
	Ναι	43	47,8
Ιστορικό ατοπίας στην μητέρα	Όχι	44	49,3
	Ναι	45	50,7
Κάπνισμα	Όχι	49	56,5
	Ναι	40	43,5
Θηλασμός	Όχι	31	34,8
	Ναι	58	65,2

Πίνακας Α2 Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των παιδιών με ΑΔ κατά την διάγνωση

		N Αριθμός ασθενών	%
Βαρύτητα SCORAD: μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)		33,2±11,3	31 (24 - 40)
Βαρύτητα ΑΔ	Ήπιο (SCORAD<25)	26	29,2
	Μέτριο (SCORAD:25-50)	53	59,6
	Σοβαρό (SCORAD>50)	10	11,2
IgE, (kUA/l) μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)		63,0±99,4	15 (6 - 73)
IgE (kUA/l)	Φυσιολογικές τιμές	58	65,2
	Παθολογικές τιμές	31	34,8
ECP (μg/l): μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)		19,0±21,5	12,1 (6,5 - 18)
Ηωσινόφιλα (αριθμός /mm <sup>3</sup> ), μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)		773,3±848,0	580 (345 - 817)

**Πίνακας Α3 Ποσοστά ευαισθητοποίησης των παιδιών με ΑΔ σε αλλεργιογόνα.**

Αλλεργιογόνο		N Αριθμός ασθενών	%
f1 αυγό	Αρνητικό	61	68,6
	Θετικό	28	31,4
f2 γάλα	Αρνητικό	61	68,5
	Θετικό	28	31,5
f3 ψάρι	Αρνητικό	89	100,0
	Θετικό	0	0,0
f4 σιτηρά	Αρνητικό	76	85,4
	Θετικό	13	14,6
HX2 μείγμα σκόνης	Αρνητικό	87	97,8
	Θετικό	2	2,2
M80 αντισταφυλοκοκκική εντεροτοξίνη	Αρνητικό	86	96,6
	Θετικό	3	3,4
M81 αντισταφυλοκοκκική εντεροτοξίνη	Αρνητικό	89	100,0
	Θετικό	0	0,0
Ευαισθητοποίηση σε τουλάχιστον ένα αλλεργιογόνο	Όχι	47	52,8
	Ναι	42	<b>47,2</b>

Τα παιδιά που ήταν ευαισθητοποιημένα σε τουλάχιστον ένα από τα αλλεργιογόνα, που ελέχθησαν, είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ECP και αριθμού ηωσινοφίλων κατά τη διάγνωση, σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν ήταν ευαισθητοποιημένα σε κανένα από τα ελεγχθέντα αλλεργιογόνα (Πίνακας Α4).

**Πίνακας Α4 Συσχέτιση των τιμών της ECP και των ηωσινοφίλων ανάλογα με την ανίχνευση ή όχι ευαισθητοποίησης σε ένα τουλάχιστον αλλεργιογόνο σε παιδιά με ΑΔ κατά την διάγνωση.**

	Ευαισθητοποίηση σε τουλάχιστον ένα αλλεργιογόνο				P Mann- Whitney test
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	
Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη ECP (μg/l)	10,4±5,2	9,2 (6 - 14)	28,6±27,9	16,3 (7 - 53)	<b>0,007</b>
Ηωσινόφιλα (αριθμός /mm <sup>3</sup> )	541,4±306	480 (320 - 720)	1032,8±1143,5	735 (440 - 1220)	<b>0,003</b>

## ROC ανάλυση

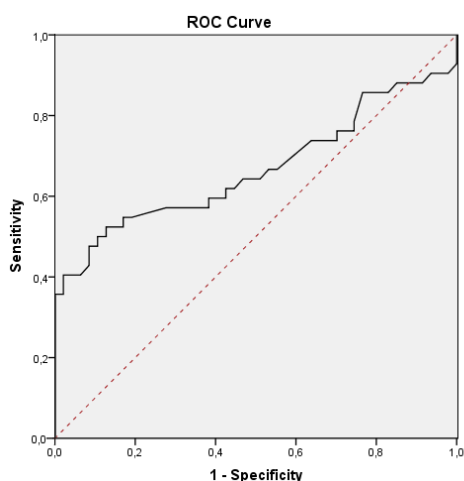
Τα αποτελέσματα της ROC ανάλυσης για την ύπαρξη ευαισθητοποίησης σε τουλάχιστον ένα από τα ελεγχέντα αλλεργιογόνα σχετικά με τις τιμές της ECP και των ηωσινόφιλων κατά τη διάγνωση φαίνονται στον Πίνακα A5 και στις Εικόνες 2A και 2 B αντίστοιχα.

Πίνακας A5 Αποτελέσματα της ROC ανάλυσης

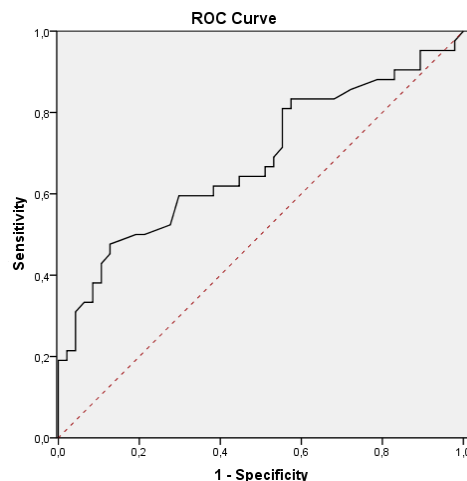
	AUC*	95% ΔΕ	P-value	Optimal cut-off	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
<b>ECP (μg/l)</b>	0,67	0,55 – 0,79	0,007	<b>16,05</b>	52,4	87,2
<b>Ηωσινόφιλα (αριθμός/mm<sup>3</sup>)</b>	0,68	0,57 – 0,80	0,003	<b>670,0</b>	60,0	70,0

\*Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη

Τόσο για την ECP όσο και για τα ηωσινόφιλα η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν 0,67 (p=0,007) και 0,68 (p=0,003) αντίστοιχα γεγονός που δηλώνει ότι και οι 2 δείκτες έχουν καλή προβλεπτική ικανότητα για την ύπαρξη ευαισθητοποίησης σε κάποιο αλλεργιογόνο. Το βέλτιστο σημείο (optimal cut-off) για την ECP είναι το 16,05 (μg/l) με ευαισθησία 54,2% και ειδικότητα 87,2%, ενώ για τα ηωσινόφιλα 670,0 (αριθμός/mm<sup>3</sup>) με ευαισθησία 60% και ειδικότητα 70%.



Εικ 2A ECP



Εικ 2B Ηωσινόφιλα



**Συσχέτιση της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP) με την ηλικία διάγνωσης, την IgE και το SCORAD.**

Τα παιδιά με παθολογικές τιμές IgE είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ECP σε σύγκριση με τα παιδιά με φυσιολογικές τιμές IgE (Πίνακας Α6).

**Πίνακας Α6 Οι τιμές της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης ECP ανάλογα με την ηλικία κατά την διάγνωση, την IgE και το SCORAD.**

		Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη ECP(μg/l)		P Mann-Whitney test
		Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	
<b>Βαρύτητα ΑΔ</b>	Ήπιο (SCORAD<25)	11,3±5,1	11,9 (7,2 - 15)	0,536
	Μέτριο/ Σοβαρό (SCORAD≥25)	22,1±24,7	12,1 (6 - 26)	
<b>IgE</b>	Φυσιολογικές τιμές	10,9±6,8	9 (6 - 14)	<b>0,001</b>
	Παθολογικές τιμές	34±30,1	16,2 (8,2 - 61,3)	
<b>Ηλικία διάγνωσης</b>	<1 έτος	18,8±20,1	10,8 (6,5 - 19,4)	1,000
	≥1 έτος	19,5±27,0	13,3 (6,4 - 16,0)	

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση της ECP με τα επίπεδα IgE και το SCORAD, ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση με την ηλικία κατά την διάγνωση (Πίνακας Α7).

**Πίνακας Α7 Συσχετίσεις κατά Spearman της ECP με την ηλικία κατά την διάγνωση, την IgE και το SCORAD.**

		Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη ECP
<b>IgE</b>	r	0,28
	P	<b>0,009</b>
<b>Ηλικία διάγνωσης</b>	r	0,01
	P	0,910
<b>SCORAD</b>	r	0,31
	P	<b>0,003</b>

## **B Μακροχρόνια παρακολούθηση των βρεφών με ΑΔ (έως 7 έτη).**

Από το αρχικό δείγμα των 89 βρεφών με ΑΔ, τα 56 παρακολουθήθηκαν για 7 έτη, τα 16 δεν έχουν συμπληρώσει ακόμη την επταετή παρακολούθηση, ενώ 17 διέκοψαν την συμμετοχή τους στη μελέτη. Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των παιδιών που παρακολουθήθηκαν για 7 έτη και των παιδιών που αρχικά εισήχθησαν στην μελέτη δεν διέφεραν σημαντικά.

Τα αποτελέσματα, που παρατίθενται παρακάτω, αφορούν τα 56 βρέφη με ΑΔ, που είχαν πλήρη παρακολούθηση 7ετίας.

Τα επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά, το ποσοστό ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα και η εμφάνιση άλλων ατοπικών νοσημάτων παρατίθενται στους πίνακες Β1, Β2, Β3 και Β4, και στις Εικόνες 3 και 4 αντίστοιχα.

Σε ηλικία μικρότερη του ενός έτους διεγνώσθησαν με ΑΔ 76,8% των παιδιών. Κορίτσια ήταν 51,8% των παιδιών. Η πλειοψηφία των παιδιών έμεναν στην Αθήνα ή στον Πειραιά με το ποσοστό να φτάνει το 83,9%. Ιστορικό ατοπίας από την πλευρά του πατέρα τους είχαν 48,2% των παιδιών και από την πλευρά της μητέρας τους 44,6%. Η μέση ηλικία έναρξης παιδικού σταθμού ήταν τα 3,3 έτη ( $\pm 0,8$  έτη). Τέλος, η μέση διάρκεια θηλασμού ήταν 3,9 μήνες ( $\pm 2,5$  μήνες) (Πίνακας Β1).

Η μέση τιμή του δείκτη SCORAD ήταν 30,6 μονάδες ( $\pm 10,7$ ). Βάσει της τιμή του δείκτη SCORAD 57,1% των παιδιών είχαν μέτριας βαρύτητας ΑΔ (SCORAD:25-50) και 14,3% είχαν σοβαρής βαρύτητας ΑΔ (SCORAD>50). Παθολογικές τιμές IgE είχαν 35,7% των παιδιών και παθολογικές τιμές ηωσινόφιλων κατά τη διάγνωση 66,1%. Η μέση τιμή της ECP ήταν 15,9 ( $\mu\text{g/l}$ ) ( $\pm 19,6$ ) (Πίνακας Β2).

Ευαισθητοποιημένα ήταν 25,0% των βρεφών στο αυγό, 33,9% στο γάλα, 14,3% στα σιτηρά ενώ κανένα δεν ήταν στο ψάρι. Σε τουλάχιστον ένα από τα προαναφερθέντα τροφικά αλλεργιογόνα ήταν ευαισθητοποιημένα 39,3% των βρεφών. Ευαισθητοποίηση είχαν 3,6% των βρεφών στην σκόνη, 5,4% στην M80 τοξίνη ενώ κανένα στην M81 τοξίνη (Πίνακας Β3 και Εικόνα 3).

Σε 28,6% των ασθενών η ΑΔ δεν είχε υποχωρήσει μέχρι τα 7 έτη παρακολούθησης. Κατά το διάστημα της 7 έτους παρακολούθησης 16,1% των ασθενών παρουσίασε τροφική αλλεργία, 16,1% επίσης παρουσίασε ρινίτιδα, 51,8% παρουσίασε άσθμα και 10,7% αλλεργική επιπεφυκίτιδα. 64,3% των ασθενών παρουσίασε τουλάχιστον ένα από τα προαναφερθέντα ατοπικά νοσήματα (τροφική αλλεργία, ρινίτιδα, άσθμα, επιπεφυκίτιδα). (Πίνακας Β4 και Εικόνα 4)

**Πίνακας Β1** Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των βρεφών με ΑΔ κατά την διάγνωση

		N Αριθμός ασθενών	%
<b>Ηλικία πρώτης διάγνωσης: μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		0,8±0,5	0,6 (0,5 - 0,8)
<b>Ηλικία πρώτης διάγνωσης</b>	<1 έτος	43	76,8
	>= 1 έτος	13	23,2
<b>Φύλο</b>	Κορίτσια	27	48,2
	Αγόρια	29	51,8
<b>Τόπος Κατοικίας</b>	Επαρχία	9	16,1
	Αθήνα	47	83,9
<b>Ιστορικό ατοπίας στον πατέρα</b>	Όχι	29	51,8
	Ναι	27	48,2
<b>Ιστορικό ατοπίας στην μητέρα</b>	Όχι	31	55,4
	Ναι	25	44,6
<b>Ιστορικό ατοπίας στους γονείς</b>	Όχι	6	10,7
	Ναι	50	89,3
<b>Κάπνισμα γονέων</b>	Όχι	32	57,1
	Ναι	24	42,9
<b>Ηλικία έναρξης παιδ. σταθμού (έτη): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		3,3±0,8	3 (3 - 4)
<b>Διάρκεια θηλασμού (μήνες): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		3,9±2,5	4 (2 - 6)
<b>Διάρκεια θηλασμού (μήνες)</b>	<3	18	32,1
	3-5	19	33,9
	>=6	19	33,9

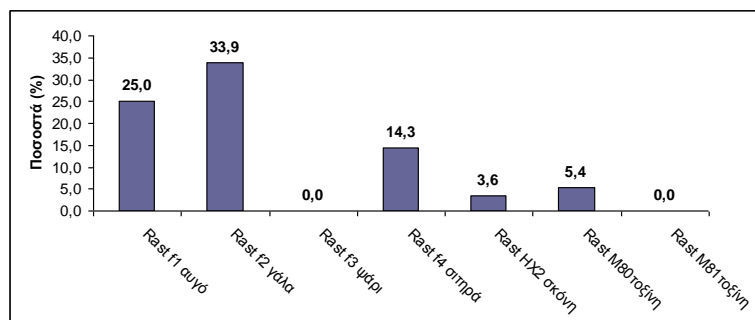
**Πίνακας Β2. Βαρύτητα ΑΔ και εργαστηριακά ευρήματα στους 56 ασθενείς κατά την αρχική αξιολόγηση**

		<b>N Αριθμός ασθενών</b>	<b>%</b>
<b>SCORAD, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		30,6±10,7	27 (22,5 - 33,5)
<b>Βαρύτητα ΑΔ</b>	Ήπια (SCORAD<25)	16	28,6
	Μέτρια (SCORAD:25-50)	32	57,1
	Σοβαρή (SCORAD>50)	8	14,3
<b>IgE (IgE kUA/l): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		58,8±92,3	18,5 (6 - 71)
<b>IgE (IgE kUA/l)</b>	Φυσιολογικές τιμές	36	64,3
	Παθολογικές τιμές	20	35,7
<b>ECP(μg/l): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		15,9±19,6	9,8 (6,5 - 14,3)
<b>Ηωσινόφιλα (αριθμός/mm<sup>3</sup>): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		572,8±357,5	477,5 (320 - 720)
<b>Ηωσινόφιλα(αριθμός/mm<sup>3</sup>)</b>	Φυσιολογικές τιμές	19	33,9
	Παθολογικές τιμές	37	66,1

**Πίνακας Β3. Ποσοστό ευαισθητοποίησης σε διάφορα αλλεργιογόνα των 56 βρεφών με ΑΔ κατά την αρχική αξιολόγηση.**

<b>Ελεγχέντα αλλεργιογόνα</b>		<b>N Αριθμός ασθενών</b>	<b>%</b>
<b>f1 αυγό</b>	Αρνητικό	42	75,0
	Θετικό	14	25,0
<b>f2 γάλα</b>	Αρνητικό	37	66,1
	Θετικό	19	33,9
<b>f3 ψάρι</b>	Αρνητικό	56	100,0
	Θετικό	0	0,0
<b>f4 σιτηρά</b>	Αρνητικό	48	85,7
	Θετικό	8	14,3
<b>f1, f2, f3, f4</b>	Αρνητικό	34	60,7
	Θετικό	22	39,3
<b>HX2 σκόνη</b>	Αρνητικό	54	96,4
	Θετικό	2	3,6
<b>M80τοξίνη</b>	Αρνητικό	53	94,6
	Θετικό	3	5,4
<b>M81τοξίνη</b>	Αρνητικό	56	100,0
	Θετικό	0	0,0

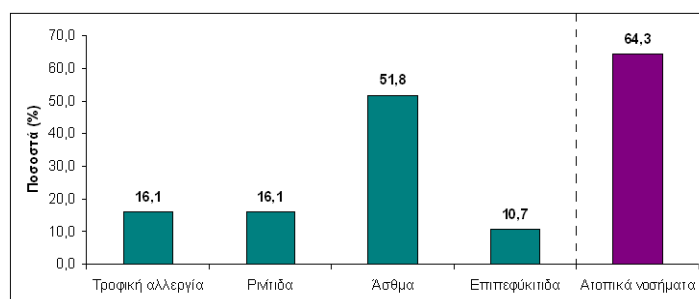
Εικόνα 3. Ποσοστό των 56 βρεφών με ΑΔ, που ήταν ευαισθητοποιημένα σε διάφορα αλλεργιογόνα κατά την αρχική αξιολόγηση



Πίνακας Β4 Έκβαση της ΑΔ και ποσοστό των βρεφών με ΑΔ που εμφάνισαν και άλλα ατοπικά νοσήματα τα 7 έτη παρακολούθησης

		N Αριθμός ασθενών	%
Τροφική αλλεργία	Όχι	47	83,9
	Ναι	9	16,1
Ατοπική δερματίτιδα (στα 7 έτη)	Υποχώρησε	40	71,4
	Παρέμεινε	16	28,6
Ηλικία ύφεσης της ΑΔ (έτη): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)		4±1,7	4 (2,5 - 5)
Ρινίτιδα	Όχι	47	83,9
	Ναι	9	16,1
Άσθμα	Όχι	27	48,2
	Ναι	29	51,8
Ηλικία εμφάνισης άσθματος (έτη): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,6±1,7	3,5 (3 - 4)
Επιπεφυκίτιδα	Όχι	50	89,3
	Ναι	6	10,7
Άλλα ατοπικά νοσήματα (συνολικά)	Όχι	20	35,7
	Ναι	36	64,3

Εικόνα 4. Ποσοστό των ασθενών με ΑΔ που παρουσίασαν και άλλα ατοπικά νοσήματα κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση



## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΜΟΝΗΣ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ / ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Στην συνέχεια έγινε προσπάθεια συσχέτισης της έκβασης της ΑΔ (υποχώρηση ή επιμονή των ευρημάτων / συμπτωμάτων στα 7 έτη παρακολούθησης) με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών (Πίνακας Β5), τη βαρύτητα της νόσου και τα εργαστηριακά ευρήματα της αρχικής αξιολόγησης (Πίνακας Β6), την ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα κατά την αρχική αξιολόγηση (Πίνακες Β7, Β8), και με την εμφάνιση ή μη άλλων ατοπικών νοσημάτων κατά τη διάρκεια της 7ετούς παρακολούθησης (Πίνακας Β9).

**Πίνακας Β5 Συσχέτιση επιδημιολογικών χαρακτηριστικών με την έκβαση της ΑΔ στα 7 έτη παρακολούθησης**

		Ατοπική δερματίτιδα (στα 7 έτη)				P Pearson's x2 test
		Έφυγε		Παρέμεινε		
		N	%	N	%	
<b>Ηλικία πρώτης διάγνωσης, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		0,8±0,5	0,5 (0,5 - 0,8)	0,9±0,5	0,7 (0,6 - 1)	0,245 <sup>++</sup>
<b>Ηλικία πρώτης διάγνωσης</b>	<1 έτος	33	76,7	10	23,3	0,161*
	>= 1 έτος	7	53,8	6	46,2	
<b>Φύλο</b>	Κορίτσια	21	77,8	6	22,2	0,310
	Αγόρια	19	65,5	10	34,5	
<b>Τόπος Κατοικίας</b>	Επαρχία	6	66,7	3	33,3	0,705*
	Αθήνα	34	72,3	13	27,7	
<b>Ιστορικό ατοπίας στον πατέρα</b>	Όχι	19	65,5	10	34,5	0,310
	Ναι	21	77,8	6	22,2	
<b>Ιστορικό ατοπίας στην μητέρα</b>	Όχι	25	80,6	6	19,4	0,089
	Ναι	15	60,0	10	40,0	
<b>Ιστορικό ατοπίας στους γονείς</b>	Όχι	6	100,0	0	0,0	0,168*
	Ναι	34	68,0	16	32,0	
<b>Κάπνισμα</b>	Όχι	22	68,8	10	31,3	0,608
	Ναι	18	75,0	6	25,0	
<b>Ηλικία έναρξης παιδικού σταθμού (έτη): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		3,2±0,7	3 (3 - 3,8)	3,4±1,1	3 (3 - 4)	0,474 <sup>++</sup>
<b>Διάρκεια θηλασμού (μήνες): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		3,7±2,3	3 (2 - 6)	4,4±3	5,5 (1,5 - 6)	0,331 <sup>++</sup>
<b>Διάρκεια θηλασμού (μήνες)</b>	<3	13	72,2	5	27,8	0,199
	3-5	16	84,2	3	15,8	
	>=6	11	57,9	8	42,1	

\*Fisher's exact test <sup>++</sup>Student's t-test

Τα παιδιά των οποίων η ΑΔ επέμενε στα 7 έτη παρακολούθησης είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα SCORAD κατά την πρώτη αξιολόγηση σε σύγκριση με τα παιδιά, στα οποία η ΑΔ υποχώρησε. Ακόμη, τα ευρήματα / συμπτώματα της ΑΔ επέμεναν στα 7 έτη σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό στα παιδιά με σοβαρής βαρύτητας ΑΔ, σε σύγκριση με τα παιδιά με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας ΑΔ ( $p=0,005$  και  $p=0,032$  αντίστοιχα) (Πίνακας Β6).

**Πίνακας Β6** Συσχέτιση της βαρύτητας της ΑΔ και των εργαστηριακών δεδομένων της αρχικής αξιολόγησης, με την έκβαση της ΑΔ.

		Ατοπική δερματίτιδα (στα 7 έτη)				P Pearson's $\chi^2$ test
		Υποχώρησε		Παρέμεινε		
		N	%	N	%	
<b>SCORAD: μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		28,1±8,1	26 (22,5 - 31)	36,9±13,9	34 (24 - 51,5)	<b>0,005<sup>++</sup></b>
<b>Βαρύτητα ΑΔ</b>	Ήπια (SCORAD<25)	12	75,0	4	25,0	<b>0,009*</b>
	Μέτρια (SCORAD:25-50)	26	81,3	6	18,8	
	Σοβαρή (SCORAD>50)	2	25,0	6	75,0	
	Ήπια (SCORAD<25)	12	75,0	4	25,0	1,000*
	Μέτρια/ Σοβαρή (SCORAD≥25)	28	70,0	12	30,0	
<b>IgE (kUA/l): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		62,3±106,1	15 (4 - 44)	49,9±42,7	26 (14,5 - 79)	0,072**
<b>IgE (kUA/l)</b>	Φυσιολογικές τιμές	25	69,4	11	30,6	0,659
	Παθολογικές τιμές	15	75,0	5	25,0	
<b>ECP( μg/l): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρ)</b>		14±14,5	9,1 (6,7 - 14,7)	20,6±28,7	12,8 (5,7 - 14)	0,737**
<b>Ηωσινόφιλα (αριθμός /mm<sup>3</sup>): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		528,4±311,6	440 (325 - 700)	683,7±444,6	650 (307,5 - 735)	0,143 <sup>++</sup>
<b>Ηωσινόφιλα (αριθμός/mm<sup>3</sup>)</b>	Φυσιολογικές τιμές	14	73,7	5	26,3	0,789
	Παθολογικές τιμές	26	70,3	11	29,7	

\*Fisher's exact test \*\*Mann-Whitney test <sup>++</sup>Student's t-test

Τα παιδιά με επιμονή των ευρημάτων / συμπτωμάτων της ΑΔ στα 7 έτη παρακολούθησης είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση στην ΗΧ2 σκόνη σε σύγκριση με τα παιδιά, στα οποία η ΑΔ είχε υποχωρήσει (Πίνακας Β7).

**Πίνακας Β7. Συσχέτιση της έκβασης της ΑΔ με την ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα κατά την αρχική αξιολόγηση**

		Ατοπική δερματίτιδα (στα 7 έτη)				P Pearson's x <sup>2</sup> test
		Υποχώρησε		Παρέμεινε		
		N	%	N	%	
f1 αυγό	Αρνητικό	30	71,4	12	28,6	1,000*
	Θετικό	10	71,4	4	28,6	
f2 γάλα	Αρνητικό	27	73,0	10	27,0	0,721
	Θετικό	13	68,4	6	31,6	
f3 ψάρι	Αρνητικό	40	71,4	16	28,6	- <sup>+</sup>
	Θετικό	0	0,0	0	0,0	
f4 σιτηρά	Αρνητικό	34	70,8	14	29,2	1,000*
	Θετικό	6	75,0	2	25,0	
f1, f2, f3, f4	Αρνητικό	26	76,5	8	23,5	0,299
	Θετικό	14	63,6	8	36,4	
ΗΧ2 σκόνη	Αρνητικό	40	74,1	14	25,9	0,078*
	Θετικό	0	0,0	2	100,0	
M80τοξίνη	Αρνητικό	37	69,8	16	30,2	0,550*
	Θετικό	3	100,0	0	0,0	
M81τοξίνη	Αρνητικό	40	71,4	16	28,6	- <sup>+</sup>
	Θετικό	0	0,0	0	0,0	

\*Fisher's exact test <sup>+</sup>Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής \*\*Mann-Whitney test

Η έκβαση της ΑΔ δεν συσχετίστηκε με τον αριθμό (ένα ή περισσότερα) των τροφικών αλλεργιογόνων, στα οποία οι ασθενείς κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν ευαισθητοποιημένοι (Πίνακας Β8).

**Πίνακας Β8 Συσχέτιση της έκβασης της ΑΔ με τον αριθμό τροφικών αλλεργιογόνων που ήταν ευαισθητοποιημένοι οι ασθενείς.**

Αριθμός θετικών στα f1, f2, f3, f4	Ατοπική δερματίτιδα (στα 7 έτη)				P Fisher's exact test
	Υποχώρησε		Παρέμεινε		
	N	%	N	%	
0	26	76,5	8	23,5	0,077
1	5	55,6	4	44,4	
2	3	42,9	4	57,1	
3	6	100,0	0	0,0	



Η συνύπαρξη με άλλο (άλλα) ατοπικό νόσημα δεν συσχετίστηκε με την έκβαση της ΑΔ (Πίνακας Β9).

**Πίνακας Β9. Συσχέτιση της έκβασης της ΑΔ με την εμφάνιση ή μη άλλων ατοπικών νοσημάτων κατά την διάρκεια της 7ετούς παρακολούθησης**

		Ατοπική δερματίτιδα (στα 7 έτη)				P Pearson's x <sup>2</sup> test
		Υποχώρησε		Παρέμεινε		
		N	%	N	%	
<b>Τροφική αλλεργία</b>	Όχι	33	70,2	14	29,8	1,000*
	Ναι	7	77,8	2	22,2	
<b>Ρινίτιδα</b>	Όχι	33	70,2	14	29,8	1,000*
	Ναι	7	77,8	2	22,2	
<b>Άσθμα</b>	Όχι	19	70,4	8	29,6	0,846
	Ναι	21	72,4	8	27,6	
<b>Ηλικία εμφάνισης άσθματος: μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		3,4±1,3	3,5 (3 - 4)	4,1±2,4	4 (2 - 6,5)	0,274 <sup>++</sup>
<b>Επιπεφυκίτιδα</b>	Όχι	35	70,0	15	30,0	0,662*
	Ναι	5	83,3	1	16,7	
<b>Ατοπικά νοσήματα</b>	Όχι	13	65,0	7	35,0	0,427
	Ναι	27	75,0	9	25,0	

\*Fisher's exact test <sup>++</sup>Student's t-test

Στη συνέχεια έγινε ανάλυση πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την παραμονή της ΑΔ στα 7 έτη παρακολούθησης, και με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) βρέθηκε ότι:

Μόνο η βαρύτητα της ΑΔ των παιδιών συσχετίζεται ανεξάρτητα και προβλέπει την παραμονή της ΑΔ στα 7 έτη. Συγκεκριμένα, τα παιδιά με σοβαρή ΑΔ είχαν 9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εξακολουθούν να έχουν ΑΔ στα 7 έτη παρακολούθησης σε σύγκριση με τα παιδιά με ήπια ΑΔ (Πίνακας Β10).

**Πίνακας Β10**

		<b>OR (95% ΔΕ)</b>	<b>P</b>
<b>Βαρύτητα ΑΔ</b>	Ήπια (SCORAD<25)	1,00*	
	Μέτρια (SCORAD:25-50)	0,69 (0,16 - 2,92)	0,616
	Σοβαρή (SCORAD>50)	9 (1,27 - 63,89)	<b>0,028</b>

\*δηλώνει κατηγορία αναφοράς

## ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΒΡΕΦΗ ΜΕ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΚΑΤΑ ΤΑ 7 ΕΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, η βαρύτητα της νόσου και τα εργαστηριακά ευρήματα και η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα κατά την αρχική αξιολόγηση των βρεφών με ΑΔ, που εμφάνισαν άσθμα στα 7 έτη παρακολούθησης παρατίθενται στους Πίνακες Β11, Β12 και Β13, αντίστοιχα.

Τα παιδιά που έμεναν στην επαρχία παρουσίασαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό άσθμα σε σύγκριση με τα παιδιά που έμεναν στην Αθήνα. Ακόμα, τα παιδιά που παρουσίασαν άσθμα ξεκίνησαν παιδικό σταθμό σε σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία (Πίνακας Β11).

**Πίνακας Β11 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των 56 βρεφών με ΑΔ που εμφάνισαν άσθμα στα 7 έτη παρακολούθησης**

		Άσθμα				P Pearson's $\chi^2$ test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Ηλικία, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)		0,9±0,6	0,7 (0,5 - 1)	0,7±0,5	0,6 (0,5 - 0,8)	0,304 <sup>++</sup>
Ηλικία	<1 έτος	18	41,9	25	58,1	0,084
	>= 1 έτος	9	69,2	4	30,8	
Φύλο	Κορίτσια	13	48,1	14	51,9	0,992
	Αγόρια	14	48,3	15	51,7	
Τόπος Κατοικίας	Επαρχία	0	0,0	9	100,0	<b>0,002*</b>
	Αθήνα	27	57,4	20	42,6	
Ιστορικό ατοπίας στον πατέρα	Όχι	16	55,2	13	44,8	0,280
	Ναι	11	40,7	16	59,3	
Ιστορικό ατοπίας στην μητέρα	Όχι	15	48,4	16	51,6	0,977
	Ναι	12	48,0	13	52,0	
Ιστορικό ατοπίας στους γονείς	Όχι	4	66,7	2	33,3	0,414*
	Ναι	23	46,0	27	54,0	
Κάπνισμα	Όχι	12	37,5	20	62,5	0,064
	Ναι	15	62,5	9	37,5	
Ηλικία έναρξης παιδικού σταθμού (έτη): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)		2,9±0,8	3 (2 - 3,5)	3,7±0,8	3,5 (3 - 4)	<0,001 <sup>++</sup>
Διάρκεια θηλασμού (μήνες): μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,4±2,7	3 (2 - 6)	4,3±2,3	4 (3 - 6)	0,211 <sup>++</sup>
Διάρκεια θηλασμού (μήνες)	<3	12	66,7	6	33,3	0,155
	3-5	7	36,8	12	63,2	
	>=6	8	42,1	11	57,9	

\*Fisher's exact test <sup>++</sup>Student's t-test

Τα παιδιά με μέτρια ΑΔ παρουσίασαν άσθμα σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τα παιδιά με ήπια ή σοβαρή ΑΔ ( $p=0,005$  και  $p=0,036$  αντίστοιχα). Επίσης, τα παιδιά με μέτρια /σοβαρή ΑΔ παρουσίασαν άσθμα σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τα παιδιά με ήπια ΑΔ. Τέλος, τα βρέφη με ΑΔ που παρουσίασαν άσθμα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ECP σε σύγκριση με εκείνα που δεν εμφάνισαν άσθμα ( $20,7\pm 15,9$   $\mu\text{g/l}$  vs  $10,6\pm 5,7$   $\mu\text{g/l}$ ,  $p=0,003$ ) (Πίνακας Β12).

**Πίνακας Β12 Βαρύτητα ΑΔ και εργαστηριακά ευρήματα των 56 βρεφών με ΑΔ κατά την αρχική αξιολόγηση σε σχέση με την εμφάνιση άσθματος στα 7 έτη παρακολούθησης**

		Άσθμα				P Pearson's $\chi^2$ test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
<b>SCORAD, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		30,5±13,0	26,0 (21,0 - 43,0)	30,7±8,4	29,0 (26,0 - 33,0)	0,934 <sup>++</sup>
<b>Βαρύτητα ΑΔ</b>	Ήπια	12	75,0	4	25,0	<b>0,002</b>
	Μέτρια	9	28,1	23	71,9	
	Σοβαρή	6	75,0	2	25,0	
	Ήπια	12	75,0	4	25,0	<b>0,011</b>
	Μέτρια/ Σοβαρή	15	37,5	25	62,5	
<b>IgE(kUA/l): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		68±98,7	23 (9 - 84)	50,2±86,7	17 (6 - 39)	0,247 <sup>**</sup>
<b>IgE (kUA/l)</b>	Φυσιολογικές τιμές	15	41,7	21	58,3	0,188
	Παθολογικές τιμές	12	60,0	8	40,0	
<b>ECP( <math>\mu\text{g/l}</math>): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρ)</b>		10,6±5,7	10,8 (6,5 - 14)	20,7±15,9	19 (6,4 - 22,4)	0,003 <sup>**</sup>
<b>Ήωσινόφιλα (αριθμός/<math>\text{mm}^3</math>): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		575,1±350	450 (320 - 720)	570,6±370,5	496 (320 - 720)	0,962 <sup>++</sup>
<b>Ήωσινόφιλα (αριθμός/<math>\text{mm}^3</math>)</b>	Φυσιολογικές τιμές	9	47,4	10	52,6	0,928
	Παθολογικές τιμές	18	48,6	19	51,4	

\*Fisher's exact test \*\*Mann-Whitney test <sup>++</sup>Student's t-test

Η εμφάνιση άσθματος στα 7 έτη παρακολούθησης δεν συσχετίστηκε με την ευαισθητοποίηση στα ελεγχθέντα αλλεργιογόνα κατά την αρχική αξιολόγηση των βρεφών με ΑΔ (Πίνακας Β13).

**Πίνακας Β13 Ποσοστά ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα των 56 βρεφών με ΑΔ που εμφάνισαν άσθμα στα 7 έτη παρακολούθησης**

Αλλεργιογόνα		Άσθμα				P Pearson's $\chi^2$ test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
f1 αυγό	Αρνητικό	19	45,2	23	54,8	0,440
	Θετικό	8	57,1	6	42,9	
f2 γάλα	Αρνητικό	15	40,5	22	59,5	0,109
	Θετικό	12	63,2	7	36,8	
f3 ψάρι	Αρνητικό	27	48,2	29	51,8	-+
	Θετικό	0	0,0	0	0,0	
f4 σιτηρά	Αρνητικό	22	45,8	26	54,2	0,462*
	Θετικό	5	62,5	3	37,5	
HX2 σκόνη	Αρνητικό	27	50,0	27	50,0	0,492*
	Θετικό	0	0,0	2	100,0	
M80τοξίνη	Αρνητικό	24	45,3	29	54,7	0,106*
	Θετικό	3	100,0	0	0,0	
M81τοξίνη	Αρνητικό	27	48,2	29	51,8	-+
	Θετικό	0	0,0	0	0,0	

\*Fisher's exact test + Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής \*\*Mann-Whitney test

Η συσχέτιση της εμφάνισης άσθματος κατά τα 7 έτη παρακολούθησης στα 56 βρέφη με ΑΔ με την εκδήλωση άλλων ατοπικών νοσημάτων, έδειξε ότι τα βρέφη με ΑΔ που είχαν τροφική αλλεργία είχαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό άσθμα, σε σύγκριση με τα εκείνα που δεν παρουσίασαν τροφική αλλεργία (Πίνακας Β14).

**Πίνακας Β14 Ποσοστό βρεφών με ΑΔ που εμφάνισαν άσθμα στα 7 έτη παρακολούθησης ανάλογα με την εμφάνιση και άλλων ατοπικών νοσημάτων**

		Άσθμα				P Pearson's $\chi^2$ test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Τροφική αλλεργία	Όχι	27	57,4	20	42,6	0,002*
	Ναι	0	0,0	9	100,0	
Ατοπική δερματίτιδα (στα 7 έτη)	Υποχώρησε	19	47,5	21	52,5	0,866
	Παρέμεινε	8	50,0	8	50,0	
Ηλικία (έτη) υποχώρησης ΑΔ: μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)		3,8±1,7	4 (2 - 5)	4,1±1,8	4,8 (3 - 6)	0,704 <sup>++</sup>
Ρινίτιδα	Όχι	22	46,8	25	53,2	0,725*
	Ναι	5	55,6	4	44,4	
Επιπεφύκτιδα	Όχι	25	50,0	25	50,0	0,671*
	Ναι	2	33,3	4	66,7	

\*Fisher's exact test <sup>++</sup>Student's t-test

Στη συνέχεια έγινε ανάλυση πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την εμφάνιση άσθματος, στα 7 έτη παρακολούθησης, και με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) βρέθηκε ότι:

Η ηλικία έναρξης παιδικού σταθμού και η βαρύτητα της ΑΔ των βρεφών με ΑΔ βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα και να προβλέπουν την ύπαρξη άσθματος. Συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερα ξεκινούν τον παιδικό σταθμό τα παιδιά που σαν βρέφη έχουν ΑΔ τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να παρουσιάσουν άσθμα. Επίσης τα βρέφη με μέτρια / σοβαρή ΑΔ κατά την αρχική αξιολόγηση είχαν 7,08 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν άσθμα σε σύγκριση με τα βρέφη με ήπια ΑΔ. (Πίνακας Β15)

**Πίνακας Β15**

		<b>OR (95% ΔΕ)</b>	<b>P</b>
<b>Ηλικία έναρξης παιδικού σταθμού (έτη): μέση τιμή±SD, διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		6,23 (1,92 - 28,90)	<b>0,003</b>
<b>Βαρύτητα ΑΔ</b>	Ήπια (SCORAD<25)	1,00*	
	Μέτρια/ Σοβαρή (SCORAD≥25)	7,08 (1,53 - 32,79)	<b>0,012</b>

\*δηλώνει κατηγορία αναφοράς

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### A Αρχική αξιολόγηση

#### Συσχέτιση της ECP με ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα

- Η μέση ηλικία των παιδιών με ΑΔ κατά την πρώτη εξέταση ήταν  $0,8 \pm 0,5$  έτη. Η ΑΔ διαγνώσθηκε στα 3/4 των ασθενών σε ηλικία μικρότερη του ενός έτους. Η πλειοψηφία των παιδιών διέμενε στην Αθήνα και βρέθηκε σημαντικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας.
- 47,2% των βρεφών με ΑΔ ήταν ευαισθητοποιημένα σε τουλάχιστον ένα από τα ελεγχθέντα κοινά αλλεργιογόνα, είχαν δηλαδή εξωγενή (αλλεργική) ΑΔ.
- Τα παιδιά που ήταν ευαισθητοποιημένα σε τουλάχιστον ένα τουλάχιστον από τα ελεγχθέντα αλλεργιογόνα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ECP και ηωσινοφίλων κατά τη διάγνωση.
- Από τη Roc ανάλυση βρέθηκε ότι τόσο η ECP όσο και ο αριθμός των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος συσχετίζονται με την πρόβλεψη ευαισθητοποίησης σε κάποιο αλλεργιογόνο.
- Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση ( $r$ ) της ECP με την ολική IgE και τη βαρύτητα της ΑΔ (δείκτη SCORAD). Υψηλότερες τιμές IgE και SCORAD συνοδεύονται από υψηλότερες τιμές ECP. Τα παιδιά με παθολογικές τιμές IgE είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ECP σε σύγκριση με τα παιδιά με φυσιολογικές τιμές IgE.

### B Μακροχρόνια παρακολούθηση

#### 1. Επιμένουσα ΑΔ στην ηλικία των 7 ετών

- Σε περίπου 1/3 των βρεφών με ΑΔ, τα συμπτώματα / ευρήματα της ΑΔ επέμεναν τα 7 έτη παρακολούθησης.
- Τα παιδιά στα οποία, η ΑΔ επέμενε στα 7 έτη παρακολούθησης :
  1. Είχαν σημαντικά υψηλότερο SCORAD κατά την αρχική αξιολόγηση.

Τα παιδιά με σοβαρή ΑΔ είχαν 9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εξακολουθούν να έχουν ΑΔ στα 7 έτη σε σύγκριση με τα παιδιά με ήπια ΑΔ.

2. Είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση στη σκόνη

## **2. Ατοπική πορεία**

- Τα 56 βρέφη με ΑΔ στα 7 έτη παρακολούθησης παρουσίαζαν:

Επιμένουσα ΑΔ: 28,6%

Τροφική αλλεργία: 16,1%

Ρινίτιδα: 16,1%

Άσθμα: 51,8%

Επιπεφυκίτιδα: 10,7%

64,3% Κάποιο από τα παραπάνω ατοπικά νοσήματα

## **3. Εμφάνιση άσθματος (στα 7 έτη παρακολούθησης)**

- Τα βρέφη με μέτρια / σοβαρή ΑΔ παρουσίασαν άσθμα σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τα βρέφη με ήπια ΑΔ, συγκεκριμένα είχαν 7,08 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν άσθμα
- Τα βρέφη με ΑΔ που παρουσίασαν άσθμα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ECP.
- Τα βρέφη με ΑΔ που είχαν και τροφική αλλεργία παρουσίασαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό άσθμα.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην μονοκεντρική αυτή μελέτη διερευνήθηκαν 1) η συσχέτιση της ECP με την ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα σε βρέφη με ενεργό ΑΔ και 2) η απώτερη έκβαση της ΑΔ της βρεφικής ηλικίας.

### **Α. Η ECP σε παιδιά με ενεργό ατοπική δερματίτιδα: συσχέτιση με ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα**

Κατά την αρχική αξιολόγηση των βρεφών με ΑΔ, περίπου τα μισά βρέφη με ΑΔ, που μελετήθηκαν, ήταν ευαισθητοποιημένα σε τουλάχιστον ένα από τα ελεγχθέντα κοινά αλλεργιογόνα, κυρίως σε τροφικά αλλεργιογόνα (γάλα και αυγό) είχαν δηλαδή εξωγενή (αλλεργική) ΑΔ. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με διάφορες μελέτες, που αναφέρουν ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα και σε αεροαλλεργιογόνα σε ασθενείς με ΑΔ (85). Περίπου 50 % των παιδιών και 35 % των ενηλίκων με ΑΔ βρίσκονται ευαισθητοποιημένοι σε κοινά αλλεργιογόνα (86,87). Τα βρέφη και τα μικρά παιδιά με ΑΔ είναι συνήθως ευαισθητοποιημένα σε τροφικά αλλεργιογόνα (87,88,92). Ευαισθητοποίηση σε αεροαλλεργιογόνα (συνήθως στο άκαρι της οικιακής σκόνης) αναφέρεται στη βιβλιογραφία συχνότερα σε παιδιά άνω των πέντε ετών και ενήλικες (89), και στις σταφυλοκοκκικές εντεροτοξίνες Α και Β (46,47).

Αν και σχεδόν οι μισοί ασθενείς στη παρούσα μελέτη ήταν ευαισθητοποιημένοι σε κάποιο από ελεγχθέντα τροφικά αλλεργιογόνα, μόνο 22,5% είχε αποδεδειγμένη τροφική αλλεργία. Η τροφική αλλεργία αποτελεί γνωστό αιτιολογικό παράγοντα για ΑΔ και αναφέρεται περίπου στο 35% των παιδιών με σοβαρή ΑΔ (72,76, 87,97-99,101)

Στη μελέτη μας τα βρέφη με (εξωγενή) ΑΔ που ήταν ευαισθητοποιημένα σε τουλάχιστον ένα από τα ελεγχθέντα αλλεργιογόνα, είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ECP και ηωσινοφίλων στο αίμα κατά τη διάγνωση σε σύγκριση με τα βρέφη με

(ενδογενή) ΑΔ που δεν είχαν ευαισθητοποίηση σε κανένα από τα ελεγχθέντα αλλεργιογόνα. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρουν και οι Park JH και συνεργάτες (108) σε βρέφη και οι Ott H και συνεργάτες (129) σε μεγαλύτερα παιδιά με ΑΔ. Τα επίπεδα στο αίμα της ECP έχουν μελετηθεί σε υγιή (χωρίς ατοπία και άσθμα) παιδιά (131,132), αλλά και σε βρέφη και πολύ μικρά παιδιά με ΑΔ (121,122) και φαίνεται ότι η ECP παίζει σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της ΑΔ και στην φλεγμονή του δέρματος και ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης της κλινικής βαρύτητας της ΑΔ.

Βρέθηκε επίσης σημαντική θετική συσχέτιση της ECP με την ολική IgE στον ορό και τη βαρύτητα της ΑΔ (SCORAD), και τα ευρήματα μας αυτά συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (115,124). Έχει ακόμη αναφερθεί ότι τα επίπεδα της ECP ορού παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την ηλικία του ασθενούς (129), αλλά στη μελέτη μας δεν βρήκαμε συσχέτιση της ECP με την ηλικία ίσως επειδή μελετήθηκαν μόνο βρέφη με ΑΔ και όχι παιδιά ποικίλων ηλικιών με ΑΔ. Ηωσινοφιλία έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ΑΔ και συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου (108,115).

Στη παρούσα μελέτη δείξαμε ότι η ECP στον ορό και ο αριθμός των ηωσινοφίλων στο αίμα έχουν καλή προβλεπτική ικανότητα για την ύπαρξη ευαισθητοποίησης σε κάποιο αλλεργιογόνο σε βρέφη με ΑΔ. Το βέλτιστο σημείο “cut off point” είναι 16,05μg/l για την ECP και 670,0/mm<sup>3</sup> για τα ηωσινόφιλα με πρόβλεψη της ύπαρξης αλλεργικής ευαισθητοποίησης σε βρέφη με ΑΔ με ευαισθησία 54,2% και 60% και ειδικότητα 87,2% και 70%, αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι ηωσινοφιλικοί αυτοί δείκτες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν εργαλείο για τη διάκριση εξωγενούς και ενδογενούς ΑΔ, δηλαδή θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν τα βρέφη εκείνα με ΑΔ που είναι σε κίνδυνο για αλλεργία και προιούσα ατοπική πορεία.

## **B. Μακροχρόνια παρακολούθηση**

### **B1 ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ**

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας (επταετούς) παρακολούθησης των ασθενών εκτιμήθηκαν και αναλύθηκαν οι εκδηλώσεις και η φυσική πορεία της ΑΔ, που πρωτοεκδηλώθηκε κατά την βρεφική ηλικία.

Στη μελέτη μας, σε μόνο 28,6% των ασθενών η ΑΔ επέμεινε στα 7 έτη παρακολούθησης. Υπάρχουν μελέτες με παρόμοια αποτελέσματα (148,153,158) και άλλες που δίνουν πολύ μεγαλύτερα ποσοστά επιμονής της νόσου (154,159). Οι υπάρχουσες διαφορές στα ποσοστά ύφεσης θα μπορούσαν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι η ΑΔ χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις (υποτροπές) και τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών εξαρτώνται από τη διάρκεια παρακολούθησης.

Προσπαθήσαμε να εντοπίσουμε παράγοντες που σχετίζονται με την έκβαση της νόσου. Στην μελέτη μας μόνο η βαρύτητα της ΑΔ κατά την βρεφική ηλικία (δείκτης SCORAD) βρέθηκε να συσχετίζεται και να προβλέπει την επιμονή των ευρημάτων / συμπτωμάτων της ΑΔ στα 7 έτη, όπως έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες (153,155). Συγκεκριμένα, τα παιδιά με σοβαρή ΑΔ είχαν 9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν επιμονή της ΑΔ σε σύγκριση με τα παιδιά με ήπια ΑΔ. Ο δείκτης βαθμολόγησης SCORAD είναι παγκοσμίως αποδεκτός και χρησιμοποιείται ευρύτατα τα τελευταία χρόνια για την εκτίμηση της βαρύτητας της ΑΔ.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία εκτός από την βαρύτητα της ΑΔ, η ατοπική ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα ήταν άλλος καθοριστικός παράγων για την πρόγνωση της ΑΔ (148,153,158-160). Η αλλεργία στο αυγό, το φυτό, τη σκόνη και τα ακάρεα έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται σημαντικά με την ΑΔ που επιμένει πέρα από τη σχολική ηλικία (148,159,160). Στην μελέτη μας, τα παιδιά με επιμένουσα ΑΔ στα 7 έτη είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση στην σκόνη (HX2) σε σύγκριση με τα παιδιά, στα οποία η ΑΔ είχε υποχωρήσει.

Αν και μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επιμένουσα ΑΔ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για άλλα ατοπικά νοσήματα και με αλλεργική ευαισθητοποίηση σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα στην ηλικία των 7 ετών (153,155,158), στη παρούσα μελέτη δεν βρήκαμε σημαντική διαφορά στα ποσοστά των παιδιών που είχαν επιμένουσα ΑΔ στα 7 έτη παρακολούθησης ανάλογα με το αν έπασχαν ή όχι από κάποιο άλλο ατοπικό νόσημα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μία σημαντική πτυχή της φυσικής ιστορίας της ΑΔ είναι ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι θα «ξεπεράσουν» τη νόσο τους. Οι μηχανισμοί με τους οποίους «ξεπερνιέται» η ΑΔ παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι και αυτό φαίνεται να επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυξημένη συχνότητα δύο μεταλλάξεων φιλαγγρίνης (FLG null) βρέθηκε σε πρόσφατη μελέτη παρακολούθησης με ενήλικες ασθενείς με ΑΔ, στους οποίους η ΑΔ υπήρχε από τη γέννηση και συνεχιζόταν και στην ενήλικη ζωή. Αυτό σημαίνει ότι οι δυο αυτές μεταλλάξεις της φιλαγγρίνης είναι δείκτες κακής πρόγνωσης της ΑΔ, και προδιαθέτουν σε μια μορφή ΑΔ που ξεκινά στην πρώιμη βρεφική ηλικία και συνεχίζει να υπάρχει μέχρι την ενήλικη ζωή (157).

## **B2 ΑΤΟΠΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ - ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΛΛΟΥ ΑΤΟΠΙΚΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ**

Η ΑΔ φαίνεται να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση, αλλά και παράγοντα κινδύνου για τη μετέπειτα ανάπτυξη των άλλων ατοπικών νοσημάτων. Βρέφη με κυρίως εξωγενή ΑΔ είναι σε υψηλότερο κίνδυνο για εξέλιξη σε αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα (147-149,152). Στη παρούσα μελέτη κατά την διάρκεια των 7 ετών παρακολούθησης, 64,3% των βρεφών εμφάνισε τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω ατοπικά νοσήματα (τροφική αλλεργία 16,1%, ρινίτιδα 16,1%, άσθμα 51,8%, επιπεφυκίτιδα 10,7%). Η επιμένουσα ΑΔ συσχετίζεται με αυξημένη ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα τα 2 πρώτα έτη της ζωής και άσθμα στην ηλικία των 2 ετών (158). Δεν είναι ακόμα σαφές γιατί ορισμένα βρέφη με ΑΔ θα ξεπεράσουν την ασθένεια μεγαλώνοντας, ενώ άλλα θα παρουσιάσουν σε μεταγενέστερα στάδια και άλλες ατοπικές καταστάσεις, όπως αλλεργική ρινίτιδα και / ή άσθμα (151).

### **B3 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ**

Κατά την τελική αξιολόγηση στη μελέτη μας φάνηκε ότι 51,8% των βρεφών με ΑΔ παρουσίασε άσθμα στα 7 έτη παρακολούθησης. Τα παιδιά με μέτρια / σοβαρή ΑΔ είχαν 7,08 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν άσθμα σε σύγκριση με τα παιδιά με ήπια ΑΔ. Όπως αναφέρεται και σε μελέτες στη βιβλιογραφία, 70% των ασθενών με σοβαρής ΑΔ αναπτύσσουν άσθμα σε σύγκριση με 20-30% των ασθενών με ήπια ΑΔ και περίπου 8% του γενικού πληθυσμού (148). Γενικά εκτιμάται ότι 1 στα 3 βρέφη με ΑΔ θα αναπτύξουν άσθμα στην ηλικία των 6 ετών ή και μεγαλύτερα (149).

Η εμφάνιση IgE ευαισθητοποίησης σε τροφικά αλλεργιογόνα και η ύπαρξη τροφικής αλλεργίας σε βρέφη με πρόωμη έναρξη ΑΔ φαίνεται ότι συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ευαισθητοποίησης σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και ανάπτυξη άσθματος (148,153,160). Στη παρούσα μελέτη, τα παιδιά με τροφική αλλεργία παρουσίασαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό άσθμα σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς τροφική αλλεργία. Οι Palmer CN και συνεργάτες βρήκαν σημαντική συσχέτιση δύο μεταλλάξεων του γονιδίου της φιλαγγρίνης με άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα, η οποία παρατηρείται μόνο σε άτομα, στα οποία συνυπάρχει ΑΔ (17). Επιπλέον, η φιλαγγρίνη δεν βρέθηκε να εκφράζεται σε ανθρώπινο βρογχικό επιθήλιο, που υποδηλώνει ότι η σύνδεση των μεταλλάξεων φιλαγγρίνης με άλλα ατοπικά νοσήματα (34,35) είναι πιθανό να οφείλεται στο κοινό χαρακτηριστικό της αλλεργικής ευαισθητοποίησης μέσω του δέρματος. Επίσης, το γεγονός ότι άσθμα παρουσιάζεται μόνο σε φορείς μεταλλάξεων φιλαγγρίνης, στους οποίους συνυπάρχει ΑΔ, υποστηρίζει την υπόθεση ότι το άσθμα είναι δευτεροπαθές στην αλλεργική ευαισθητοποίηση και εμφανίζεται μετά από δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού του δέρματος.

Στη παρούσα μελέτη τα βρέφη με ΑΔ, που εμφάνισαν άσθμα κατά την επταετή παρακολούθηση, είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ECP κατά την αρχική διάγνωση σε σύγκριση με τα βρέφη με ΑΔ, που δεν εμφάνισαν άσθμα. Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με το εάν η αυξημένη ECP του ορού σε βρέφη με ΑΔ μπορεί να προβλέψει την μετέπειτα εμφάνιση άσθματος στην πρόωμη παιδική

ηλικία, όπως παρατηρήθηκε στην μελέτη μας. Ακόμη δεν είναι γνωστό σε ποια ηλικία ξεκινά η ανάπτυξη της ηωσινοφιλικής φλεγμονής στους αεραγωγούς βρεφών με ΑΔ που εμφανίζουν μετέπειτα άσθμα. Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η αυξημένη ECP του ορού σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, μπορεί να προβλέψει τη μετέπειτα ανάπτυξη άσθματος, (134) αλλά όχι όμως και ο αριθμός ηωσινοφίλων του αίματος. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι τα επίπεδα της ECP στον ορό αντικατοπτρίζουν όχι μόνο τον αριθμό των ενεργοποιημένων ηωσινοφίλων του αίματος, αλλά και τον αριθμό των ενεργοποιημένων ηωσινοφίλων στον βρογχικό βλεννογόνο των ασθματικών (135). Σε άλλη μελέτη σε βρέφη με συριγμό, τα αυξημένα ηωσινόφιλα στο αίμα στη βρεφική ηλικία και η αυξημένη ECP προέβλεψαν την επιμονή του άσθματος σε ηλικίες 4 - 12 ετών (136). Έπομένως, η αυξημένη ECP σε βρέφη με ΑΔ πιθανώς να αποτελεί δείκτη που να μπορεί να ανιχνεύσει ασθενείς σε κίνδυνο για εμφάνιση άσθματος σε μεγαλύτερη ηλικία.

Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι η εκδήλωση σοβαρής ΑΔ στη βρεφική ηλικία μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση για την ανάπτυξη άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας ή ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα, υπογραμμίζοντας τη σημασία του επιδερμικού φραγμού στην παθογένεση αυτών των διαταραχών. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται έγκαιρα τα βρέφη σε κίνδυνο για ανάπτυξη ατοπικών νοσημάτων, ώστε να προσφέρεται έγκαιρα θεραπευτική παρέμβαση και είναι επιβεβλημένη ή διατήρηση της ακεραιότητας του επιδερμικού φραγμού σε βρέφη με ΑΔ ώστε να μην εμφανισθούν οι μακροχρόνιες επιπλοκές.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1 Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, et al: The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(1):35-39.
- 2 Coca AF, Cooke RA: On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923; 8:163-182.
- 3 Wise F, Sulzberger MB: Year book of dermatology and syphilology. Chicago, Year Book Medical, 1933.
- 4 Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, et al: The prevalence of AD in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(4):649-655.
- 5 Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A: The occurrence of AD in north Europe: An international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(5 Pt 1):760-764.
- 6 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-43.
7. Anthracopoulos MB, Fouzas S, Pandiora A, Panagiotopoulou E, Liolios E, Priftis KN. Prevalence trends of rhinoconjunctivitis, eczema, and atopic asthma in Greek schoolchildren: four surveys during 1991-2008. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:56-62.
8. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T: Development of allergies and asthma in infants and young children with AD – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55:240-245.
9. Wolkerstorfer A, Wahn U, Kjellman NL, et al: Natural course of sensitization to cow's milk and hen's egg in childhood AD: ETAC study group. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(1):70-73.
10. Biagini Myers JM, Khurana Hershey GK. Eczema in early life: genetics, the skin barrier, and lessons learned from birth cohort studies. *J Pediatr.* 2010;157(5):704-14.

11. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the 'hygiene hypothesis': too clean to be true? *Br J Dermatol*. 2005 Feb;152(2):202-16.
12. Schultz Larsen F: AD: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(5 Pt 1):719-723.
13. Barnes KC: An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009 *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:16-29
14. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, et al: Filaggrin in AD. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:689-693.
15. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al: Diagnosis and treatment of AD in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:152-169.
16. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al: Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38:337-342.
17. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for AD. *Nat Genet* 2006; 38:441-446.
18. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al: Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007; 39:650-654.
19. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al: Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for AD with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:214-219.
20. Nomura T, Sandilands A, Akiyama M, et al: Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and AD. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:434-440.
21. Oyoshi MK, He R, Kumar L, et al: Cellular and molecular mechanisms in AD. *Adv Immunol* 2009; 102:135-226.



22. Werfel T: The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of AD. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1878-1891.
23. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al: Epidermal barrier dysfunction in AD. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1892-1908.
24. Ebner S, Nguyen VA, Forstner M, et al: Thymic stromal lymphopoietin converts human epidermal Langerhans cells into antigen-presenting cells that induce proallergic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:982-990.
25. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al: Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med* 2007; 204:253-258.
26. Demehri S, Morimoto M, Holtzman MJ, et al. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol.* 2009;7:e1000067.
27. Zhang Z, Hener P, Frossard N, et al: Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:1536-1541.
28. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al: AD: a disease caused by innate immune defects?. *J Invest Dermatol* 2009; 129:14-30.
29. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM: The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008; 17:1063-1072.
30. Komatsu N, Saijoh K, Kuk C, et al: Human tissue kallikrein expression in the stratum corneum and serum of AD patients. *Exp Dermatol* 2007; 16:513-519.
31. Voegeli R, Rawlings AV, Breternitz M, et al: Increased stratum corneum serine protease activity in acute eczematous atopic skin. *Br J Dermatol* 2009; 161:70-77.
32. Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al: Kallikrein 5 induces AD-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 2009; 206:1135-1147.

33. Hara J, Higuchi K, Okamoto R, et al: High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in AD. *J Invest Dermatol* 2000; 115(3):406-413.
34. van den Oord RA, Sheikh A: Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b2433.
35. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, et al: Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:64-68.
36. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in AD. *N Engl J Med* 2002; 347:1151-1160.
37. Li M, Hener P, Zhang Z, et al: Induction of thymic stromal lymphopoietin expression in keratinocytes is necessary for generating an AD upon application of the active vitamin D3 analogue MC903 on mouse skin. *J Invest Dermatol* 2009; 129:498-502.
38. Hata TR, Kotal P, Jackson M, et al: Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:829-831.
39. Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, et al: Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008; 158:754-765.
40. Gelmetti C: Extracutaneous manifestations of AD. *Pediatr Dermatol* 1992; 9(4) : 380-382.
41. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM: *Staphylococcus aureus* in the lesions of AD. *Br J Dermatol* 1974; 90(5):525-530.
42. Huang JT, Abrams M, Tloutan B, et al: Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in AD decreases disease severity. *Pediatrics* 2009; 123:e808-e814.
43. Cole GW, Silverberg NL: The adherence of *Staphylococcus aureus* to human comeocytes. *Arch Dermatol* 1986; 122(2):166-169.

44. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in AD. *N Engl J Med* 2002; 347(15):1151-1160.
45. Ardern-Jones MR, Black AP, Bateman EA, et al: Bacterial superantigen facilitates epithelial presentation of allergen to T helper 2 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:5557-5562.
46. Nissen D, Pedersen LJ, Skov PS, et al: IgE-binding components of staphylococcal enterotoxins in patients with AD. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79:403-408.
47. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, et al: Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood AD. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:441-446.
48. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al: IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:411-417.
49. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, et al: Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:782-787.
50. Suh L, Coffin S, Leckerman KH, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(5):528-534.
51. Valari M, Michelakou DI, Petridou E, Chryssaki A, Doulgeraki A, Diamantopoulos P, Pangalis A. Antibiotic resistance of staphylococcus aureus isolated from community acquired skin infections in children *European Journal of Pediatric Dermatology* 2008, 18(2):75-76
52. Kotsifa E, Kouni S, Petropoulou N, Pagali A, Valari M, Theodoridou M, Syriopoulou V, Michos A. Epidemiology and risk factors for Community Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (CA-MRSA) skin infections in a tertiary hospital Abstracts 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases Hague The Netherlands (June 2011)
53. Beattie PE, Green C, Lowe G, et al: Which children should we patch test?. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:6-11.

54. de Waard-van der Spek FB, Oranje AP: Patch tests in children with suspected allergic contact dermatitis: a prospective study and review of the literature. *Dermatology* 2009; 218:119-125.
55. Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rance F, et al: Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in AD: a study in 641 children. *Allergy* 2009; 64:801-806.
56. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD: Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:30-36.
57. Chamlin SL, McCalmont TH, Cunningham BB, et al: Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J Pediatr* 2002; 141(4):572-575
58. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al: STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357:1608-1619.
59. Chamlin SL: The psychosocial burden of childhood AD. *Dermatol Ther* 2006; 19:104-107.
60. Brenninkmeijer EE, Legierse CM, Sillevius Smitt JH, et al: The course of life of patients with childhood AD. *Pediatr Dermatol* 2009; 26:14-22.
61. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA: Management of AD in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122:812-824.
62. Charman CR, Morris AD, Williams HC: Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142(5):931-936.
63. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al: A systematic review of the safety of topical therapies for AD. *Br J Dermatol* 2007; 156:203-221.
64. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, et al: Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized AD: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008; 122:e1210-e1218.
65. Sugarman JL, Parish LC: Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2009; 8:1106-1111.

66. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, et al: Effect of house dust mite avoidance measures in children with AD. *Br J Dermatol* 2000; 143(2):379-384.
67. Thygarajan A, Burks AW: American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:698-702.
68. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW: Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121:183-191.
- 69 Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-836.
70. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; 111:608.
71. Naldi L, Parazzini F, Gallus S, GISED Study Centres. Prevalence of atopic dermatitis in Italian schoolchildren: factors affecting its variation. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:122.
72. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11:95.
73. García C, El-Qutob D, Martorell A, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35:15.
74. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, et al. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:133.
75. Woods RK, Thien F, Raven J, et al. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:183.

76. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101:E8.
77. Sampson HA. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176:34.
78. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 132:132.
79. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:91.
80. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:817.
81. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:161.
82. Horwitz AA, Hossain J, Yousef E. Correlates of outcome for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:146.
83. Fukiwake N, Furusyo N, Takeoka H, et al. Association factors for atopic dermatitis in nursery school children in Ishigaki islands - Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). *Eur J Dermatol* 2008; 18:571.
84. Katoh N, Hirano S, Kishimoto S. Prognostic factor of adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2008; 35:477.
85. Schäfer T. The impact of allergy on atopic eczema from data from epidemiological studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:418.
86. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:150.

87. Eller E, Kjaer HF, Høst A, et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009; 64:1023.
88. Hon KL, Leung TF, Ching G, et al. Patterns of food and aeroallergen sensitization in childhood eczema. *Acta Paediatr* 2008; 97:1734.
89. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, et al. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1346.
90. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. House dust mite-related allergic diseases: role of skin prick test, atopy patch test, and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy. *Eur J Pediatr* 2010; 169:819.
91. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:141.
92. de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009; 64:295.
93. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:379.
94. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61:969 - 987.
95. Rancé F. Food allergy in children suffering from atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:279.
96. Noh G, Jin H, Lee J, et al. Eosinophilia as a predictor of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:e18.
97. Kvenshagen B, Jacobsen M, Halvorsen R. Atopic dermatitis in premature and term children. *Arch Dis Child* 2009; 94:202.

98. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:435.
99. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:981.
100. Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, et al. Correlation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:217.
101. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107:669.
102. Uenishi T, Sugiura H, Tanaka T, Uehara M. Role of foods in irregular aggravation of skin lesions in children with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2008; 35:407.
103. Schäfer T, Heinrich J, Wjst M, et al. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1280.
104. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Atopy patch tests with aeroallergens in children aged 0-3 years with atopic dermatitis. *Allergy* 2008; 63:1088.
105. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 2008; 63:205.
106. Samochocki Z, Owczarek W, Rujna P, Raczka A. Hypersensitivity to aeroallergens in adult patients with atopic dermatitis develops due to the different immunological mechanisms. *Eur J Dermatol* 2007; 17:520.
107. Brenninkmeijer EE, Spuls PI, Legierse CM, Lindeboom R, Smitt JH, Bos JD. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:407–14.



- 108 Park JH, Choi YL, Namkung JH, Kim WS, Lee JH, Park HJ, et al. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables. *Br J Dermatol* 2006;155:778–83.
- 109 Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009.
110. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated (“Extrinsic”) and the nonallergic (“Intrinsic”) aeds. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:1–5.
111. Ott H, Stanzel S, Ocklenburg C, Merk HF, Baron JM, Lehmann S. Total serum ige as a parameter to differentiate between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2009;89:257–61.
- 112 Denburg JA, Telizyn S, Messner H, Lim B, Jamal N, Ackerman SJ, Gleich GJ, Bienenstock J. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophil-type colonies: evidence for a common basophil-eosinophil progenitor. *Blood* 1985;66(2):312–318
- 113 Leiferman KM A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(6 Pt 2):1101–1112
114. Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wuthrich B Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. *Dermatology* 1992;185(2):88–92
115. Uehara M, Izukura R, Sawai T Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1990;15(4):264–266

116. Borres MP, Bjorksten B Peripheral blood eosinophils and IL-4 in infancy in relation to the appearance of allergic disease during the first 6 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15 (3):216–220
117. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, Mast Cells, and Eosinophils in Atopic Dermatitis *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011 ; 41:298–310
118. Teixeira MM, Wells TN, Lukacs NW, Proudfoot AE, Kunkel SL, Williams TJ, Hellewell PG. Chemokine-induced eosinophil recruitment. Evidence of a role for endogenous eotaxin in an in vivo allergy model in mouse skin. *J Clin Invest* 1997;100(7):1657–1666
119. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venencie PY, Gleich GJ. Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis. Compariso with onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985;313(5):282–285
120. Leiferman KM A role for eosinophils in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(1 Suppl):S21–S24
121. Pucci N, Lombardi E, Novembre E, Farina S, Bernardini R, Rossi E, Favilli T, Vierucci A. Urinary eosinophil protein X and serum eosinophil cationic protein in infants and young children with atopic dermatitis: correlation with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 1):353–357
122. Murat-Susić S, Lipozencić J, Zizić V, Husar K, Marinović B. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2006;45(10):1156-60.
123. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein- a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res.* 2011 ;12:10. doi: 10.1186/1465-9921-12-10.
124. Czech W, Krutmann J, Schöpf E, Kapp A. Serum eosinophil cationic protein (ECP) is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992 ;126(4):351–355

125. Valari M, Salavoura K, Tsatsouli N, Liatsis E, Boulamatsis D, Kanariou M. Comparison of serum eosinophil cationic protein, total IgE and specific IgE to seven allergens with disease severity in children with atopic dermatitis *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20, Suppl. 2: S 127
126. Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(3):285-8.
- 127 Halmerbauer G, Frischer T, Koller DY Monitoring of disease activity by measurement of inflammatory markers in atopic dermatitis in childhood. *Allergy* 1997;52(7):765–769
- 128 Caproni M, D'Agata A, Cappelli G, Fabbri P. Modulation of serum eosinophil cationic protein levels by cyclosporin in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135(2):336–337
- 129 Ott H, Wilke J, Baron JM, Höger PH, Fölster-Holst R. Soluble immune receptor serum levels are associated with age, but not with clinical phenotype or disease severity in childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(4):395-402.
- 130 Nickel R, Illi S, Lau S et al. Variability of total serum immunoglobulin E levels from birth to the age of 10 years. A prospective evaluation in a large birth cohort (German Multicenter Allergy Study). *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 619–623.
- 131 Fitch PS, Brown V, Schock BC et al. Serum eosinophil cationic protein (ECP): reference values in healthy nonatopic children. *Allergy* 1999; 54: 1199–1203.
- 132 Silva AC, Levy L, Trindade JC et al. Faecal and serum levels of eosinophil cationic protein in a healthy paediatric population. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 757–766.
- 133 Ingram JM, Rakes GP, Hoover GE et al. Eosinophil cationic protein in serum and nasal washes from wheezing infants and children. *J Pediatr* 1995; 127: 558–564.

134. Nielsen LP, Peterson CG, Dahl R. Serum eosinophil granule proteins predict asthma risk in allergic rhinitis. *Allergy*. 2009;64(5):733-7
135. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med*. 2007 Apr;101(4):696-705
136. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(1 Pt 1):96-103.
137. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:S1s –S58
138. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics* 2011; 128:955 - 965.
139. Du Toit G, Santos A, Roberts G, et al. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:309 - 319.
140. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:435 -441.
141. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:185.
142. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:268.
143. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805
144. Komata T, Söderström L, Borres MP, et al. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1272.

145. Ando H, Movérare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:583.
146. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:144.
147. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. Natural course of AEDS. *Allergy* 2002;57:267-8
148. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
149. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:565-9.
150. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:68-73.
151. Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, Matheson MC, Gurrin LC, Wharton CL, Johns DP, Abramson MJ, Hopper JL, Walters EH. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:280-5.
152. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:17-21.
153. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.

154. Williams HC, Strachan DP: The natural history of childhood eczema: Observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998; 139(5):834-839.
155. Wuthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:464-70.
156. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Rousseau R, Dybuncio A, Becker A, Chan-Yeung M. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(1):24-8.
157. Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Campbell LE, Sandilands A, McLean WH, Rebbeck TR, Mitra N. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:912-7
158. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, Allen MH, Meggitt SJ, Reynolds NJ, Trembath RC, McLean WH. Null Mutations in the Filaggrin Gene (FLG) Determine Major Susceptibility to Early-Onset Atopic Dermatitis that Persists into Adulthood *J Allergy Clin Immunol* 2007; 127 : 564–567.
159. Horwitz AA, Hossain J, Yousef E. Correlates of outcome for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Aug;103(2):146-51.
160. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:765-71.
161. Williams HC, Burney PG, Hay RJ et al. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383–396
162. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186:23-31.

163. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195:10-19.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

### **Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP) στην ενεργό ατοπική δερματίτιδα στα παιδιά. Συσχέτιση με ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα**

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μία χρόνια, κνησμώδης φλεγμονώδης νόσος του δέρματος των παιδιών. Αν και τα επίπεδα της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP) είναι συχνά αυξημένα σε ασθενείς με ΑΔ, η δυνατότητα τους να μπορούν να προβλέψουν ευαισθητοποίηση σε ειδικά IgE για αλλεργιογόνα έχει ελάχιστα μελετηθεί. Ακόμη, πολύ λίγες προοπτικές μελέτες υπάρχουν σχετικά με την φυσική πορεία της πρώιμης έναρξης ΑΔ και της επακόλουθης πιθανής εμφάνισης άσθματος και άλλων ατοπικών νοσημάτων κατά την παιδική ηλικία.

**Σκοπός:** Α. Να αναλυθεί η σχέση των επιπέδων της ECP με την ευαισθητοποίηση σε ειδικά IgE για κοινά αλλεργιογόνα σε βρέφη με ΑΔ. Β. Να καθορισθούν οι κλινικοί και εργαστηριακοί παράγοντες, κατά την αρχική αξιολόγηση των βρεφών με ΑΔ, που συσχετίζονται με την έκβαση της νόσου μέχρι τη σχολική ηλικία.

**Υλικό και μέθοδοι:** 89 βρέφη με ΑΔ ηλικίας 3 έως 24 μηνών εισήχθησαν στη μελέτη και 56 παρακολουθήθηκαν μέχρι την ηλικία των 8 ετών. Κατά την αρχική αξιολόγηση προσδιορίστηκαν ο αριθμός των ηωσινοφίλων του αίματος, η ECP, η ολική IgE και οι ειδικές IgE για κοινά τροφικά και αερο-αλλεργιογόνα. Κάθε χρόνο τα παιδιά επανεξετάζονταν και οι γονείς απαντούσαν σε καθορισμένο ερωτηματολόγιο.

#### **Αποτελέσματα:**

##### **A: Αρχική αξιολόγηση**

Σαράντα επτά τοις εκατό των ασθενών ήταν θετικοί τουλάχιστο σε ένα ειδικό IgE αλλεργιογόνο. Τα επίπεδα της ECP του ορού και του αριθμού των ηωσινοφίλων του αίματος ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα. Το βέλτιστο σημείο “cut off point” για την ECP ήταν 16,05 μg/l (ευαισθησία 54,2%; ειδικότητα 87,2%), και για τον αριθμό των ηωσινοφίλων 670,0 (ευαισθησία 60%; ειδικότητα 70%). Η συσχέτιση ( $r$ ) της ECP με τα επίπεδα ολικής IgE και τη βαρύτητα ήταν στατιστικά σημαντικά.



### **B: Μακροχρόνια παρακολούθηση**

Η ΑΔ είχε υποχωρήσει πλήρως σε 71,4% των ασθενών και εμφανίσθηκε άσθμα σε 51,8%, τροφική αλλεργία σε 16,1%, αλλεργική επιπεφυκίτιδα σε 10,7% και ρινίτιδα σε 16,1% των ασθενών. Η επιμονή της ΑΔ στην ηλικία των 7 ετών σχετιζόταν σημαντικά μόνο με τη βαρύτητα. Βρέφη με σοβαρή ΑΔ είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιμένουσας ΑΔ στην ηλικία των 7 ετών από ότι βρέφη με ήπια ή μέτρια ΑΔ ( $p=0,005$  και  $p=0,032$  αντίστοιχα). Βρέφη με ευαισθητοποίηση στο μείγμα οικιακής σκόνης ήταν σημαντικά πιθανότερο να έχουν επιμένουσα ΑΔ. Η βαρύτητα της ΑΔ κατά την αρχική αξιολόγηση και η τροφική αλλεργία βρέθηκε να συσχετίζονται σημαντικά με τη μετέπειτα εμφάνιση άσθματος. Οι ασθενείς που εμφάνισαν άσθμα σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς άσθμα είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ECP στον ορό κατά την αρχική αξιολόγηση.

**Συμπεράσματα:** Η τιμή της ECP του ορού των βρεφών με ΑΔ σχετιζόταν σημαντικά με την κατάσταση της αλλεργικής ευαισθητοποίησης και βρέθηκε να είναι προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση άσθματος σε μεγαλύτερη ηλικία. Η βαρύτητα της ΑΔ ήταν ο κύριος παράγων πρόβλεψης για επιμένουσα ΑΔ στην όψιμη παιδική ηλικία και την εμφάνιση άσθματος.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ΑΓΓΛΙΚΑ)

### **Eosinophilic cationic protein (ECP) in children with acute atopic dermatitis. Correlation with sensitization to common allergens.**

Atopic dermatitis (AD), is a chronic, highly pruritic, inflammatory skin disease of childhood. Although eosinophilic cationic protein (ECP) levels are frequently elevated in AD, their potential to predict allergen-specific IgE has rarely been studied. Only few prospective studies exist about the natural course of early AD and the subsequent potential development of asthma and other atopic disease in childhood.

**Aim** A. To analyze the correlation of ECP levels with allergen-specific sensitization in infants with AD. B. To determine the clinical and laboratory parameters, at the initial assessment of infants with AD and their relation to the subsequent natural course of atopic diseases up to school age.

**Materials and methods:** 89 infants with AD aged 3 to 24 months were recruited and 56 were followed up until the age of 8. At the time of the initial visit a number of parameters were determined: peripheral blood eosinophil count, serum ECP levels, total IgE levels and specific IgEs for food and inhaled allergens. Patients were examined every year or second year and parents were interviewed at each visit using a standardized questionnaire.

#### **Results**

**A:** Forty seven percent of the patients were positive to at least one allergen specific IgE. ECP serum levels and blood eosinophil count were significantly higher in those with allergen sensitization. The cut-off for ECP serum level was 16,05 µg/l (sensitivity 54,2%; specificity 87,2%), and for blood eosinophil count was 670,0/mm<sup>3</sup> (sensitivity 60%; specificity 70%). Correlation (r) of ECP with total serum IgE levels and severity were statistically significant.

**B:** AD had completely disappeared in 71,4% of patients. Asthma was diagnosed in 51,8% of cases, food allergy in 16,1%, conjunctivitis in 10,7% and rhinitis in 16,1% of patients. AD persistence at the age of 7 was significantly related only with severity. Infants with severe AD had significantly higher percent of persistent AD at years 7

than infants with mild or moderate AD ( $p=0,005$  and  $p=0,032$  respectively). Infants with specific IgE dust mite sensitization were significantly more likely to have persistent AD. The initial severity score of AD and food allergy was found to be associated with a higher frequency of asthma appearance. Patients developing asthma compared with patients with no asthma had significantly higher serum ECP levels at the initial evaluation.

**Conclusion:** Serum ECP values were significantly associated with the antigen specific IgE sensitization status of investigated infants with AD and demonstrated a predictive ability for later development of asthma. In the follow up study of infants suffering from AD, the severity of the disease was the major outcome predictor for AD persistence in later childhood and appearance of asthma.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ( 200 ΛΕΞΕΙΣ)

**Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP) στην ενεργό ατοπική δερματίτιδα στα παιδιά. Συσχέτιση με ευαισθητοποίηση σε κοινά αλλεργιογόνα**

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μία χρόνια, κνησμώδης φλεγμονώδης νόσος του δέρματος των παιδιών. Αν και οι τιμές της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP) είναι αυξημένες σε ασθενείς με ΑΔ, η δυνατότητά τους να προβλέψουν ευαισθητοποίηση σε ειδικά IgE αλλεργιογόνα έχει ελάχιστα μελετηθεί. Επιπλέον πολύ λίγες μελέτες υπάρχουν για την πορεία της πρώιμης έναρξης ΑΔ .

**Υλικό:** Σε 89 βρέφη με ΑΔ ηλικίας 3 έως 24 μηνών διάφοροι παράμετροι προσδιορίστηκαν. 56 ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 7 έτη.

**Αποτελέσματα:** Τα επίπεδα της ECP του ορού και του αριθμού των ηωσινοφίλων ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα. Η συσχέτιση της ECP με τα επίπεδα ολικής IgE και τη βαρύτητα ήταν στατιστικά σημαντικά. Η επιμονή της ΑΔ στην ηλικία των 7 ετών, σε 28,6% των ασθενών, σχετιζόταν σημαντικά μόνο με τη βαρύτητα. Η βαρύτητα της ΑΔ και η τροφική αλλεργία κατά την αρχική αξιολόγηση σχετιζόταν σημαντικά με τη μετέπειτα εμφάνιση άσθματος. Οι ασθενείς με άσθμα είχαν υψηλότερα επίπεδα ECP κατά την αρχική αξιολόγηση.

**Συμπεράσματα:** Οι τιμές ECP των βρεφών με ΑΔ σχετίζονταν σημαντικά με την αλλεργική ευαισθητοποίηση τους και προέβλεψαν τη μετέπειτα ανάπτυξη άσθματος. Η βαρύτητα της ΑΔ ήταν ο κύριος προγνωστικός παράγων για επιμένουσα ΑΔ σε μεγαλύτερη ηλικία και την εμφάνιση άσθματος.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΓΓΛΙΚΑ (200 ΛΕΞΕΙΣ)

### **Eosinophilic cationic protein (ECP) in children with acute atopic dermatitis. Correlation with sensitization to common allergens**

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, pruritic, inflammatory skin disease of childhood. Although eosinophilic cationic protein (ECP) levels are elevated in AD, their potential to predict allergen-specific IgE sensitization has rarely been studied. Furthermore, only a few studies exist about the natural course of early AD.

**Materials:** 89 infants with AD, aged 3 to 24 months, were recruited and various parameters were determined. 56 patients were followed up for 7 years.

**Results:** ECP serum levels and blood eosinophil count were significantly higher in patients with allergen sensitization. Correlation of ECP with total IgE levels and severity were statistically significant. AD persistence at the age of 7 years (28,6% of patients), was significantly related only with severity. The initial severity score of AD and food allergy was found to be associated with a higher frequency of asthma appearance. Patients developing asthma had significantly higher serum ECP levels at the initial evaluation.

**Conclusion:** Serum ECP values were significantly associated with the antigen specific IgE sensitization in infants with AD and demonstrated a predictive ability for later development of asthma. The severity of the disease was the major outcome predictor for AD persistence in later childhood and appearance of asthma.

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΚΗ

**Valari M**, Salavoura K, Tsatsouli N, Liatsis E, Boulamatsis D, Kanariou M. Comparison of serum eosinophil cationic protein, total IgE and specific IgE to seven allergens with disease severity in children with atopic dermatitis Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2006, Vol. 20, Suppl. 2: S 127

**Valari M**, Michelacou DI, Tzouka E, Karteri G. Immunoglobulin IgA, IgM, IgG concentrations in children with atopic dermatitis and correlation of their levels with severity of the disease Abstracts 25<sup>th</sup> International Congress of Pediatrics Athens Greece (August 2007)

**Valari M** Michelakou DI, Petridou E, Chryssaki A, Doulgeraki A, Diamantopoulos P, Pangalis A. Antibiotic resistance of staphylococcus aureus isolated from community acquired skin infections in children European Journal of Pediatric Dermatology 2008, vol 18(2):75-76

**Βαλάρη Μ**, Μητσιάδη Β, Πετρίδου Ε, Χρυσάκη Α, Δελή Μ, Πάγκαλη Α. Ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά στελεχών του Staphylococcus aureus που απομονώθηκαν σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα 47 Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Χανιά 2009: AA278, σελίδα 194

Kotsifa E, Kouni S, **Valari M**, Petropoulou N, Pagali A, Theodoridou M, Michos A. Epidemiology and risk factors for Community Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (CA-MRSA) skin infections in a tertiary hospital Abstracts 2<sup>nd</sup> Summer School of Pediatric Dermatology Greece (June 2011) P22 page 64

S. Tsabouri, **M. Valari**, K. Douros, MA Magiakou, E Papadavid, M Theodoridou, K.N. Priftis. Disease severity as an outcome predictor in infants with atopic dermatitis EAACI 2013; Milan, Italy